

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hulio 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 produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda ampułko-strzykawka zawiera około 19,1 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny lub o barwie jasnobrązowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Hulio 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 modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) okazała się niewystarczająca. Produkt Hulio można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy go nie tolerują (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu przewlekłego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka u pacjentów w wieku od 2 lat, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy go nie tolerują lub, u których leczenie standardowe jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Hulio, jeśli lekarz uzna to za właściwe i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Hulio należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

Zalecaną dawkę produktu Hulio dla pacjentów w wieku od 2 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1. Dawka produktu Hulio 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 występuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie 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 Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Zalecana dawka produktu Hulio u pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien, w wieku od 6 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka produktu Hulio u pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą plackowatą ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3. Dawka produktu Hulio u dzieci i młodzieży z łuszczycą 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 dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w tym okresie.

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

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

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku od 6 do 17 lat ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4. Dawka produktu Hulio 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 większą 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 większą 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 dawki:

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie do 12. tygodnia.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z zapaleniem błony naczyniowej oka ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 5). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Hulio bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 5. Dawka produktu Hulio 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 Hulio, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Hulio 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 zagrożeń związanych z kontynuacją długotrwałego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Upośledzenie czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych grupach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

Produkt Hulio jest dostępny w innych mocach dawki i postaciach farmaceutycznych.

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 zanotować nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF (ang. *tumor necrosis factor*) są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Osłabienie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu adalimumabem. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Hulio nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. W przypadku 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 ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Hulio (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia adalimumabem wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Hulio należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie adalimumabu u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub w stanach, które mogą zwiększać

skłonność do zakażeń, co obejmuje też jednocześnie stosowanie immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Zgłoszenia obejmowały przypadki gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno 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) (zastosowanie mogą mieć lokalne zalecenia). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze 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 Hulio (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń związanych z leczeniem.

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

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

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Hulio 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 u pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów, wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie doszło do rozwoju gruźlicy.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Hulio lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

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

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: gorączka, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze i natychmiast przerwać podawanie produktu Hulio. U pacjentów tych 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 wirusa HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV) i otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Należy wykonać u pacjentów badania w kierunku zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy zaprzestać podawania produktu Hulio i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz odpowiedniego leczenia podtrzymującego.

Zdarzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, rzadko wiązano z wystąpieniem nowych przypadków lub z nasileniem się istniejących objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, m.in zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub ujawniły się niedawno. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Hulio, jeśli wystąpi którekolwiek z tych zaburzeń. Stwierdzono, że istnieje związek pomiędzy zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio u pacjentów z niezakaźnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne, a także regularnie wykonywać takie badanie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane ze stosowaniem adalimumabu w badaniach klinicznych występowały rzadko. Reakcje alergiczne inne niż ciężkie związane ze stosowaniem adalimumabu obserwowano podczas badań klinicznych niezbyt często. Odnotowano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu adalimumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna należy natychmiast zakończyć podawanie produktu Hulio i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Działanie immunosupresyjne

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących leki z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, wśród pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Przypadki takie występowały jednak rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów charakteryzującym się długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka rozwoju chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistą TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy zakończonych zgonem wśród dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (w wieku do 22 lat), które leczono antagonistami TNF, w tym adalimumabem (rozpoczęcie leczenia $\leq$ 18. roku życia). Chłoniaki stanowiły około połowy przypadków. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadko występujące nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF.

Z danych po wprowadzeniu do obrotu zebrano informacje o rzadko występujących przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zwykle powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych stwierdzonych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych pacjentów dorosłych leczonych jednocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane ze skojarzonym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Hulio należy wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie intensywnym leczeniem immunosupresyjnym oraz pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *psoralen + ultraviolet light A*), poddać badaniu na obecność innego niż czerniak raka skóry. Wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, odnotowano również przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu (innego antagonisty TNF) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, wśród pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami w wywiadzie. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia wyrobów tytoniowych.

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. W przypadku wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w wywiadzie, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z miejscowymi zaleceniami.

Reakcje hematologiczne

Rzadko odnotowano przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenię, leukopenię). Wszystkim pacjentom stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na skazy krwotoczne (takich jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym z udziałem 226. dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano adalimumab lub placebo. Nie ma dostępnych danych na temat wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wykonano 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 stosowania 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 dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano pogorszenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab również odnotowano przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność, stosując adalimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Hulio u pacjentów, u których pojawią się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpi zaostrzenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Hulio może prowadzić do powstania autoprzeciwciał. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Hulio u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, a wynik oznaczenia przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA będzie dodatni, nie należy kontynuować leczenia produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Przypadki ciężkich zakażeń obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano jednocześnie anakinrę i etanercept (inny antagonistę TNF), bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze stosowaniem 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 (takimi jak anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który ma zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu podczas przyjmowania adalimumabu, należy ściśle obserwować pod kątem rozwoju zakażeń, a w razie konieczności należy podjąć odpowiednie działania. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów przyjmujących 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 na to, że adalimumab nie powoduje nasilenia zwężeń ani nie wpływa na ich powstanie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów w wieku powyżej 65 lat (3,7%) była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń zakończyły się zgonem. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko rozwoju zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol

Ten produkt zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować/otrzymywać tego produktu.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce wynoszącej 0,4 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej 20 mg wstępnie napełnionej strzykawce, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie adalimumabu badano w reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów u pacjentów przyjmujących adalimumab w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie metotreksat. Rozwój przeciwciał był większy w przypadku stosowania adalimumabu w monoterapii niż w przypadku stosowania adalimumabu wraz z metotreksatem. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu powodowało zwiększony rozwój przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z abataceptem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Hulio.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych 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 (ChLC) leczonych adalimumabem co najmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Głównym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z ciężką wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z ciężką 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 ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice wyjściowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędnych punktów końcowych: samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, ciężkich 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 dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój potomstwa prowadzonym na małpach nie wykazano szkodliwego wpływu na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane dotyczące pourodzeniowej toksyczności adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na $TNF\alpha$ adalimumab podawany w okresie ciąży może wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest 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 rozwoju zakażenia. U niemowląt narażonych na działanie adalimumabu w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez 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 matki w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku matki w stężeniu od 0,1% do 1% stężenia 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych przedklinicznych dotyczących wpływu 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 adalimumabu mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Adalimumab oceniano u 9506 pacjentów uczestniczących w trwających 60 miesięcy lub dłużej kluczowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby z grupą kontrolną. 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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W kluczowych badaniach z grupą kontrolną uczestniczyło 6089 pacjentów przyjmujących adalimumab i 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas kluczowych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% u pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% u pacjentów w grupach kontrolnych.

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

Podczas stosowania adalimumabu odnotowano ciężkie działania niepożądane. 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 wystąpienie zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i wystąpienie różnych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Odnotowano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadko występujące przypadki pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczeniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 6 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. 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 nosa i gardła oraz zapalenie płuc wywołane przez wirus opryszczki)
	często	zakażenia ogólnoustrojowe (w tym posocznica, kandydoza i grypa), zakażenia jelitowe (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 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 mózgowo-rdzeniowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków jelita ¹⁾
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*	często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy),

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
		nowotwór łagodny
	niezbyt często	chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, nowotwór płuca i nowotwór tarczycy), czerniak**
	rzadko	białaczka ¹⁾
	nieznana	wątrobowo-śledzionowy chłoniak z komórek T 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, małopłytkowość
	niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	często	nadwrażliwość, reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
	niezbyt często	sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń krwionośnych
	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, bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego*	bardzo często	ból głowy
	często	zaburzenia czucia (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy ¹⁾ , drżenie, neuropatia
	rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	często	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów 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, krwiak
	niezbyt często	tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	często	astma, duszność, kaszel
	niezbyt często	zatorowość płucna ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾
	rzadko	włóknienie płuc ¹⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha, nudności i wymioty
	często	krwotok z przewodu pokarmowego, niestrawność, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa,

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
		zespół Sjögrena
	niezbyt często	zapalenie trzustki, dysfagia, 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⁾
	nieznana	niewydolność wątroby ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka (w tym wysypka złuszcząca)
	często	nasilenie lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, wylew podskórny (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierna potliwość, łysienie ¹⁾ , świąd
	niezbyt często	poty nocne, bliznowacenie
	rzadko	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾ , liszajowate zmiany skórne ¹⁾
	nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	często	skurcze mięśni (w tym zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi)
	niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	rzadko	zespół toczniopodobny ¹⁾

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	upośledzenie 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	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	często	ból w klatce piersiowej, obrzęk, gorączka ¹⁾
	niezbyt często	stan zapalny
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), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	nieznana	zwiększenie masy ciała ²⁾
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	upośledzenie gojenia ran

* dodatkowe informacje są dostępne w punktach 4.3, 4.4 i 4.8

** z uwzględnieniem badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby

¹⁾ z uwzględnieniem danych zgłaszanych spontanicznie

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 podawanym co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem dorosłych i dzieci u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu z 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub substancję

czynną porównawczą. Na ogół reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu.

Zakażenia

W kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem dorosłych i dzieci wskaźnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok wśród pacjentów leczonych adalimumabem i 1,46 na pacjentorok wśród pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie. Występowały przeważnie takie zakażenia, jak zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną oraz prowadzonych metodą otwartej próby dotyczących stosowania adalimumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży odnotowano przypadki ciężkich zakażeń (w tym zakażeń prowadzących do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z przypadkami gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (takich jak rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy wystąpiła podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano przypadków nowotworów złośliwych u 249 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien), przy ekspozycji wynoszącej 655,6 pacjentolat. Ponadto nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 192 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy ekspozycji wynoszącej 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 77 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 60 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanej części kluczowych badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u osób dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego 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 z wartością 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) nowotworów złośliwych skóry innych niż czerniak 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 nowotworów złośliwych skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) nowotworów 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.

Rozpatrując łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone ich badania kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 roku, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, natomiast obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Na podstawie danych zebranych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu w okresie od stycznia 2003 roku do grudnia 2010 roku, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, odnotowany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1000 pacjentolat. Odnotowane spontanicznie współczynniki występowania nowotworów złośliwych 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 informowano o występujących rzadko przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów biorących udział w badaniach I–V badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał. W tych badaniach klinicznych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. Spośród 3441 osób leczonych adalimumabem w ramach wszystkich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, u dwóch pacjentów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po zakończeniu 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 dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności ALT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,6% pacjentów w grupach kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania 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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien odnotowano zwiększenie aktywności ALT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy wystąpiło u 6,1% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,3% pacjentów w grupach kontrolnych. W większości przypadków zwiększenie aktywności ALT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów nie odnotowano zwiększenia aktywności ALT $\geq 3 \times$ górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w których okres

kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 0,9% pacjentów w grupach kontrolnych.

W badaniu fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 osoby wyjściowo otrzymywały jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z łuszczycą plackowatą, w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,8% pacjentów w grupach kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą nie stwierdzono zwiększenia aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania 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 dnia oraz 105,0 dni, odpowiednio, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów w grupach kontrolnych, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 2,4% pacjentów w grupach kontrolnych.

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

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach z udziałem dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono działań toksycznych ograniczających dawkę. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna wynosząca 10 mg/kg mc., czyli 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

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

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego funkcje biologiczne, hamując interakcje TNF z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki.

Ponadto adalimumab moduluje odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w stężeniach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1; wartość IC50 wynosi 0,1–0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obserwowano szybkie zmniejszenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (stężenie białka C-reaktywnego [CRP] i odczyn Biernackiego [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia. 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 zmniejszenie się stężenia 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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek z ekspresją 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

We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oceniano jego działanie u ponad 3000 osób. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu oceniono w pięciu badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, z udziałem grup kontrolnych. U niektórych pacjentów leczenie trwało do 120 miesięcy.

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

W badaniu RA II oceniano 544 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy w przeszłości byli bez powodzenia leczeni

przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Pacjentom podawano adalimumab w dawce 20 mg 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. Stosowanie innych leków modyfikujących przebieg choroby było niedozwolone.

W badaniu RA III oceniano 619 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których metotreksat w dawce od 12,5 mg do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu stosowanego w dawce 10 mg raz w tygodniu. W badaniu tym uczestniczyły trzy grupy. Pacjentom w pierwszej grupie podawano raz w tygodniu wstrzyknięcia placebo przez okres 52 tygodni. Pacjenci w drugiej grupie otrzymywali raz w tygodniu adalimumab w dawce 20 mg przez okres 52 tygodni. Pacjenci w trzeciej grupie przyjmowali raz na dwa tygodnie adalimumab w dawce 40 mg oraz placebo we wstrzyknięciach w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg / metotreksat (ang. *methotrexate*, MTX) co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

W badaniu RA IV u 636 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania leczenia. Pacjenci wcześniej nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby bądź też mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwrheumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez okres co najmniej 28 dni. Obejmowało to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjentów zrandomizowano do leczenia adalimumabem w dawce 40 mg lub placebo stosowane raz na dwa tygodnie przez okres 24 tygodni.

W badaniu RA V oceniano 799 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów we wczesnej postaci (średni czas trwania choroby krótszy niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. W badaniu tym przez 104 tygodnie oceniano skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem stosowanym w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii pod kątem łagodzenia objawów klinicznych i szybkości progresji uszkodzeń stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

Głównym punktem końcowym w badaniach RA I, II i III oraz drugorzędnym punktem końcowym w badaniu RA IV był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 w skali ACR w 24. lub 26. tygodniu badania. Głównym punktem końcowym w badaniu RA V był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) 50 w 52. tygodniu badania. Dodatkowym głównym punktem końcowym w badaniach RA III i V było spowolnienie progresji choroby (stwierdzone w badaniu RTG) oceniane po upływie 52 tygodni. W badaniu RA III główny punkt końcowy stanowiły również zmiany dotyczące jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach RA I, II i III odsetki pacjentów leczonych adalimumabem, u których uzyskano odpowiedzi ACR 20, 50 i 70, były zbliżone. Wyniki uzyskane po stosowaniu dawki 40 mg raz na dwa tygodnie przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetki pacjentów)

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

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

^b adalimumab w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

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

W badaniach RA I-IV wszystkie indywidualne składowe kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena stopnia aktywności choroby i dolegliwości bólowych według lekarza i według pacjenta, wskaźniki niepełnosprawności [HAQ] oraz wartości CRP [mg/dl]) uległy poprawie wg oceny w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z parametrami w grupie otrzymującej placebo. W badaniu RA III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W prowadzonej metodą otwartej próby fazie kontynuacyjnej badania RA III u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 osób spośród 207 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie kontynuowało to leczenie przez okres 5 lat. Wśród tych osób u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź ACR 20, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź ACR 50, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź ACR 70. 81 osób spośród 207 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem stosowanym co drugi tydzień w dawce 40 mg przez okres 10 lat. Wśród tych osób u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź ACR 20, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź ACR 50, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź ACR 70.

W badaniu RA IV odpowiedź ACR 20 u pacjentów leczonych adalimumabem w połączeniu ze standardową terapią była w sposób statystycznie znamienny większa niż u pacjentów otrzymujących placebo wraz ze standardowym leczeniem (p <0,001).

W badaniach RA I-IV u pacjentów leczonych adalimumabem uzyskano statystycznie znamienne odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu RA V z udziałem pacjentów z wczesną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, rezultatem terapii skojarzonej adalimumabem i metotreksatem, na podstawie oceny w 52. tygodniu, była szybsza i znacząco większa odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR niż w przypadku metotreksatu stosowanego w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu RA V (odsetki 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
b. Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
c. Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W prowadzonej metodą otwartej próby fazie kontynuacyjnej badania RA V odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 osób spośród 542 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie kontynuowało to leczenie przez okres 10 lat. Wśród tych osób u 154 pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź ACR 20, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź ACR 50, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź ACR 70.

W 52. tygodniu u 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, uzyskano stan remisji klinicznej (DAS28 [CRP] <2,6) w porównaniu z 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 ($p < 0,001$) oraz adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w zakresie osiągnięcia małego stopnia aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedzi na leczenie w obu grupach z monoterapią były zbliżone ($p = 0,447$). Spośród 342 uczestników badania, których pierwotnie zrandomizowano do leczenia adalimumabem w monoterapii lub leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, 171 pacjentów ukończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Wśród tych osób odnotowano 109 (63,7%) przypadków utrzymywania się stanu remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź w ocenie radiologicznej

W badaniu RA III, 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 oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *Total Sharp Score*, TSS) i jej składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach u pacjentów leczonych adalimumabem i metotreksatem w skojarzeniu wykazano w badaniu radiologicznym istotnie mniejszą progresję zmian chorobowych niż u pacjentów przyjmujących metotreksat w monoterapii (patrz tabela 9).

W fazie kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby badania RA III spowolnienie progresji uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach poddano ocenie radiologicznej 81 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 48 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej

oceny w zmodyfikowanej skali TSS (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach poddano ocenie radiologicznej 79 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 40 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w skali mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 9: Badanie RA III: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w okresie 12 miesięcy

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Wynik w skali oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Wynik w skali 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 oceny między metotreksatem i adalimumabem

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu RA V strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 10).

Tabela 10: Badanie RA V: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w 52. tygodniu

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n=274 (95% przedział ufności)	Adalimumab/MT X n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Wynik w skali 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
Wynik w skali 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia odsetek pacjentów bez progresji choroby (zmiana wartości wyjściowej oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa $\leq 0,5$) był znacząco większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio, 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem 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 prowadzonej metodą otwartej próby kontynuacji badania RA V średnia zmiana wartości wyjściowych oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa w 10. roku wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9

u pacjentów, którym pierwotnie przydzielono losowo leczenie, odpowiednio, metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii oraz terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez progresji choroby na podstawie oceny radiologicznej wynosiły, odpowiednio, 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i funkcjonowanie fizyczne

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia oraz funkcjonowanie fizyczne oceniano przy użyciu wskaźnika niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech głównych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych. Wskaźnik ten stanowił wcześniej określony główny punkt końcowy oceniany w 52. tygodniu w badaniu RA III. W przypadku wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach w 6. miesiącu wykazano statystycznie znamienne większą poprawę wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu RA III ten sam wynik zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja skróconego formularza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF 36) dla wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie znamienne wyniki oceny składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie znamienne wyniki oceny dotyczącej dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg stosowanej co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie stopnia zmęczenia mierzonego w punktacji oceny czynnościowej osób przewlekłe chorych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których oceniano ten parametr (badania RA I, III i IV).

W badaniu RA III u większości pacjentów, u których uzyskano poprawę funkcjonowania fizycznego i kontynuowano leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia oceniano do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w tym okresie stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu RA V wskaźnik niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF 36 dotycząca sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii oraz adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa funkcjonowania fizycznego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Łuszczyca plackowata u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą (zmiany chorobowe obejmujące $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy kwalifikowali się do leczenia układowego lub fototerapii w ramach badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczycy, poddanych zostało uprzednio leczeniu układowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy kwalifikowali się do leczenia układowego w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczycy).

W badaniu I (REVEAL) dotyczącym łuszczycy oceniano 1212 pacjentów w ramach trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przystępowali do okresu B prowadzonego metodą otwartej próby i otrzymywali raz na dwa tygodnie adalimumab w dawce 40 mg. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie

w ramach okresu A, podczas okresu 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 wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA (ang. *Physician Global Assessment*) wahał się od „umiarkowanych” (53% uczestników), poprzez „ciężkie” (41%), do „bardzo ciężkich” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu wobec metotreksatu i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo; metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia w taki sposób, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg; lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień przez 16 tygodni. Nie są dostępne dane porównujące stosowanie adalimumabu i MTX przez okres dłuższy niż 16 tygodni terapii. W przypadku pacjentów przyjmujących MTX, u których w 8. i (lub) 12. tygodniu uzyskano odpowiedź co najmniej PASI 50, nie kontynuowano zwiększania dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA wahał się od „łagodnych” (<1%), poprzez „umiarkowane” (48%), do „ciężkich” (46%) lub „bardzo ciężkich” (6%).

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

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu uzyskano PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 11 i 12).

Tabela 11: Badanie I dotyczące łuszczycy (REVEAL): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

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

^a Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany względem ośrodków.

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

Tabela 12: Badanie II dotyczące łuszczycy (CHAMPION): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

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

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

^b p < 0,001; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

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

^d $p < 0,05$; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 i którzy zostali w 33. tygodniu powtórnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem ($p < 0,001$), wystąpiła „utrata dostatecznej odpowiedzi na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, której wynikiem była odpowiedź $<$ PASI 50 względem wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Wśród pacjentów, którzy utracili dostateczną odpowiedź na leczenie po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, u 38% (25/66) i 55% (36/66) osób ponownie uzyskano odpowiedź PASI 75 po, odpowiednio, 12 i 24 tygodniach powtórneho leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, u których w 16. i 33. tygodniu wykazano odpowiedź PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie adalimumabem w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni), odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wynosiły, odpowiednio, 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za osoby nieodpowiadające na leczenie uznano wszystkich pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia bądź też u których zwiększono dawkę, wykazała odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wśród tych pacjentów wynoszące, odpowiednio, 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów wykazujących trwałą odpowiedź na leczenie dokonano oceny w okresie odstawienia leczenia oraz po wznowieniu terapii w ramach badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby. W okresie odstawienia leczenia objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu (zmniejszenie wyniku oceny w skali PGA do „umiarkowanych zmian” lub jeszcze bardziej nasilonych) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów w okresie odstawienia leczenia nie nastąpił pełny nawrót objawów choroby. Po 16 tygodniach powtórneho leczenia odpowiedź w postaci wyniku oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego, czy doszło do nawrotu objawów w okresie odstawienia leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie odstawienia leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu objawów). Profile bezpieczeństwa obserwowane w okresie powtórnej terapii i w okresie przed odstawieniem leczenia były zbliżone.

W 16. tygodniu wykazano znaczącą poprawę wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa łącznego wyniku oceny składowych dotyczących funkcjonowania w sferze fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 była również znacząca w porównaniu z placebo.

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

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu w porównaniu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej), lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu u statystycznie znamiennej większej odsetki pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, uzyskano wynik oceny w skali PGA w postaci „brak zmian” lub „prawie całkowity brak zmian” w przypadku objawów występujących na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio, 30,6% w porównaniu z 4,3% [$P=0,014$]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu i 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. Kolejną fazą było leczenie adalimumabem metodą otwartej próby przez dodatkowych 26 tygodni. W ocenie łuszczycy paznokci stosowano wskaźnik mNAPSI (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), PGA-F (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) oraz NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) (patrz tabela 13). U pacjentów z łuszczycą paznokci o zmianach obejmujących różne powierzchnie skóry ($\geq 10\%$ [60% pacjentów] oraz $< 10\%$ i $\geq 5\%$ [40% pacjentów]) wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 13: Badanie IV dotyczące łuszczycy: wyniki oceny skuteczności po 16, 26 i 52 tygodniach

Punkt końcowy	Po 16 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 26 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 52 tygodniach metodą otwartej próby
	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: brak zmian / minimalne zmiany oraz co najmniej 2-stopniowa poprawa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentowa zmiana całkowitego wskaźnika NAPSI w ocenie paznokci	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001; adalimumab w porównaniu z placebo					

W 26. tygodniu u pacjentów leczonych adalimumabem wykazano statystycznie znamienne poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] o wartości ≥ 220 i ≤ 450) w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów oraz leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych produktów leczniczych.

W dwóch badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oceniano indukcję remisji klinicznej (określonej jako wartość wskaźnika CDAI < 150): w badaniu ChLC I (CLASSIC) i badaniu ChLC II (GAIN). W badaniu ChLC I zrandomizowano 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniu 0. i 2. tygodniu; adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0. i w dawce 80 mg w 2. tygodniu; adalimumab w dawce 80 mg w tygodniu 0. i w dawce 40 mg w 2. tygodniu; oraz adalimumab w dawce 40 mg w tygodniu 0. i w dawce 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu ChLC II zrandomizowano 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub nie tolerowali infliksymabu, do grupy przyjmującej adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0. i w dawce 80 mg w 2. tygodniu, lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0. i w 2. tygodniu. Osoby, które

pierwotnie nie odpowiadały na leczenie, wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu ChLC III (CHARM) oceniano stopień utrzymywania się remisji klinicznej. W ramach tego badania 854 pacjentów otrzymywało metodą otwartej próby dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentom przydzielono losowo dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień, dawkę 40 mg podawaną raz na tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, u których w 4. tygodniu stwierdzono odpowiedź kliniczną (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70), poddano stratyfikacji, a ich dane oraz dane osób niewykazujących odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu analizowano osobno. Po upływie 8 tygodni dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu.

Odsetki przypadków indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach ChLC I II przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14: Indukcja remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej nieleczeni infliksymabem			Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej leczeni 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 dotyczących adalimumabu w stosunku do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano zbliżone wskaźniki 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 ChLC III w 4. tygodniu odpowiedź kliniczną stwierdzono u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Wśród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu, u 48% osób stosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki przypadków utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 15. Wskaźniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio stosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu stwierdzono, że liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyły się w sposób statystycznie znamieny w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 15: Utrzymywanie się remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq$ 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 stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq$ 90 dni ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% osób otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem adalimumabu w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, u których nie wykazano odpowiedzi na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia przez okres dłuższy niż 12 tygodni nie powodowała znacząco większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 uczestników badania ChLC I oraz 272/777 uczestników badań ChLC II i III poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata leczenia adalimumabem metodą otwartej próby. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano u, odpowiednio, 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach ChLC I i II statystycznie znaczącą poprawę całkowitej oceny według swoistego dla choroby kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) uzyskano w 4. tygodniu w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu ChLC III w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia błony naczyniowej odcinka przedniego, oceniano w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. 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). Przez 2 tygodnie przed przystąpieniem do badania wszyscy pacjenci otrzymywali 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 punkcie początkowym 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 obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano, stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zmian zapalnych siatkówki oraz naczyńówki i (lub) zmian zapalnych naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej, stopnia zmętnienia ciała szklistego i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

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 badaniem produktem po 78. tygodniu, dopóki adalimumab był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obu badań wykazały statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 16). W obu badaniach wykazano wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek przypadków niepowodzenia leczenia w stosunku 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 leczenia (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						
Analiza pierwotna (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						
Analiza pierwotna (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

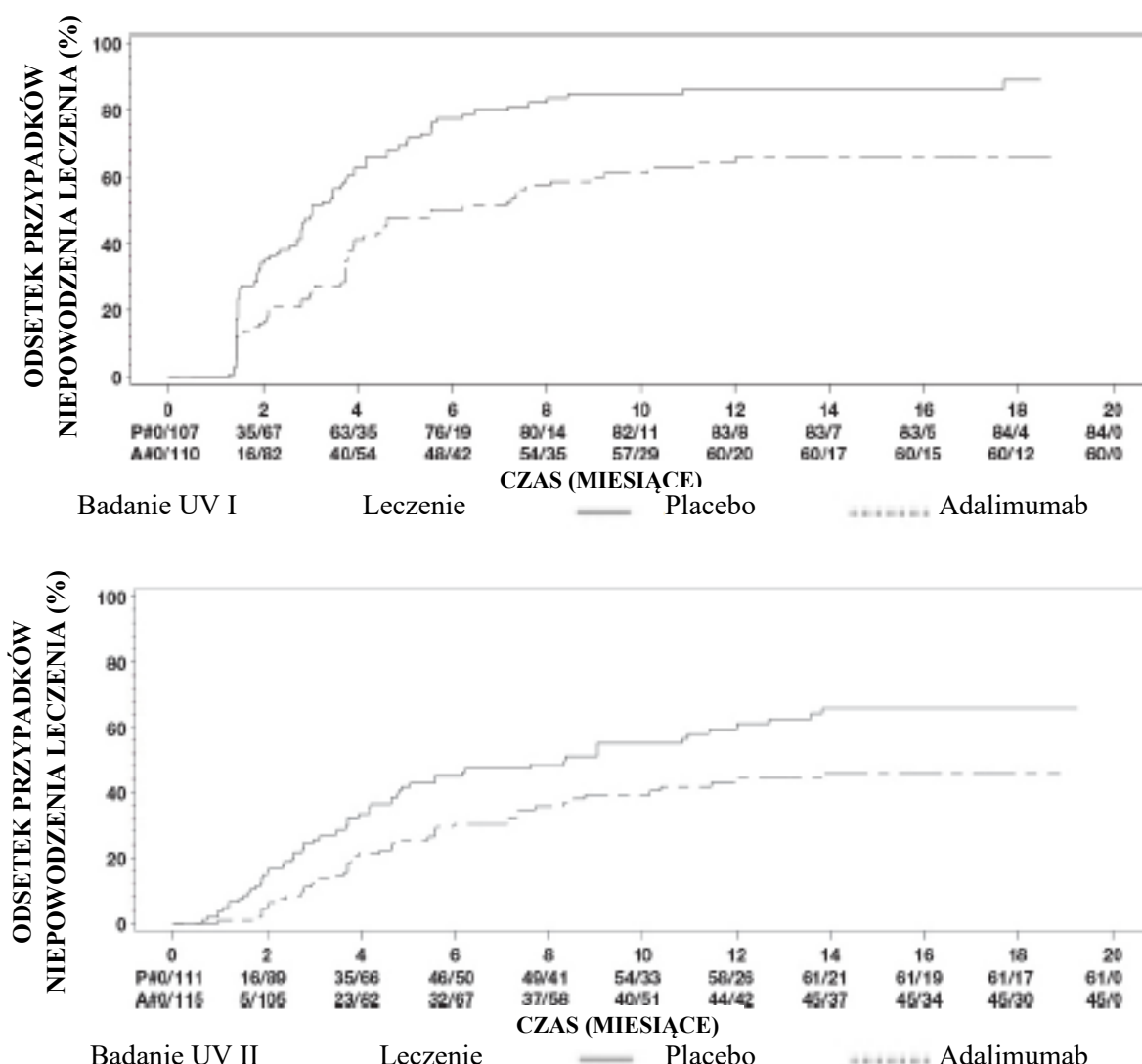
Uwaga: niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) bądź w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. W przypadku pacjentów wykluczonych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wykluczenia z badania.

^a Wartość HR dla adalimumabu w stosunku do placebo na podstawie regresji hazardu proporcjonalnego z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu logarytmicznego rang.

^c NE = niemożliwe 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) bądź w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)



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 stosunku do placebo zaobserwowano dla każdego ze składowych niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, natomiast w przypadku pozostałych składowych dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Wśród 424 uczestników długoterminowego badania kontynuacyjnego bez grupy kontrolnej, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, w przypadku 60 uczestników stwierdzono brak spełnienia kryteriów badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu wtórnych powikłań retinopatii cukrzycowej, operacji zaćmy lub wtręktomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie dotyczącej skuteczności. Wśród 364 pozostałych pacjentów 269 możliwych do oceny osób (74%) otrzymało w fazie otwartej próby leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych; stopień wysięgu komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$; stopień zmętnienia ciała szklanego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę, a u 178 (66,2%) osób stwierdzono brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie

o < 5 liter) w przypadku 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. W sumie spośród pacjentów, którzy przed 78. tygodniem przerwali udział w badaniu, 18% osób przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% pacjentów z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Zgłaszane przez pacjentów efekty leczenia dotyczące funkcjonowania związanego ze wzrokiem oceniano w obu badaniach klinicznych za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie znaczącymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane ze wzrokiem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w przypadku widzenia barwnego w badaniu UV I oraz widzenia barwnego, widzenia obwodowego i widzenia do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

W trakcie leczenia adalimumabem może dojść do rozwoju przeciwciał przeciwko adalimumabowi. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Ponieważ analizy immunogenności związane są z konkretnymi produktami, porównywanie częstości występowania przeciwciał pomiędzy różnymi produktami nie jest właściwe.

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 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).

Badanie pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wielośrodkowego, badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby przeprowadzono stratyfikację pacjentów do dwóch grup: grupy leczonej metotreksatem (MTX) lub grupy nieleczonej MTX. Pacjenci w grupie nieleczonej MTX nigdy nie byli leczeni MTX lub też zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego adalimumabu. 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 wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. co drugi tydzień przez 16 tygodni. Rozkład pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej otrzymywanych w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17: Rozkład pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu otrzymywanej w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby

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 do fazy podwójnie ślepej próby i otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub placebo co drugi tydzień przez dodatkowe 32 tygodnie lub do momentu zaostrzenia choroby. Kryteria zaostrzenia choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, obecność ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów oraz poprawę o $> 30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie nasilenia objawów choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby.

Tabela 18: Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu JIA

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 próba 32 tygodnie	Hulio/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Hulio (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zaostrzenia choroby przy 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 zaostrzenia choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród osób, u których uzyskano odpowiedź 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 kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w punkcie początkowym oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w punkcie początkowym) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedzi na leczenie były lepsze i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał podczas stosowania adalimumabu w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie leku w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

Badanie pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby 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 w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W trakcie badania u większości pacjentów stosowano jednocześnie MTX, a u mniejszej liczby informowano o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła, odpowiednio, 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. Odsetki uczestników badania, u których uzyskano odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu, wynosiły, odpowiednio, 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród osób, które odpowiedziały na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 spośród 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się przez okres do 60 tygodni fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy przez cały ten okres otrzymywali adalimumab. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją u 46 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien o nasileniu umiarkowanym. Pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby, podczas której pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Głównym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby objętych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i/lub tkliwość) w okresie od punktu początkowego do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z wartością -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby objętych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby do 156. tygodnia w przypadku 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy kontynuowali udział w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędnych punktów końcowych takich jak, liczba przyczepów ścięgien objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów oraz odpowiedź 50 i 70 według pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak znamienna statystycznie.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną u 114 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej (wynik ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza [ang. *Physician's Global Assessment*, PGA]: ≥ 4; lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała; lub zmienione chorobowo >10% powierzchni ciała z bardzo grubymi zmianami; lub wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnymi klinicznie zmianami chorobowymi skóry twarzy, genitaliów, dłoni/stóp) niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (maksymalnie 40 mg); 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat w dawce 0,1–0,4 mg/kg mc. raz w tygodniu (maksymalnie 25 mg). W 16. tygodniu odpowiedź na leczenie świadcząca o skuteczności (np. PASI 75) wykazano u większej liczby pacjentów, których zrandomizowano do leczenia

adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż u pacjentów, których zrandomizowano do leczenia adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 19: Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży: wyniki oceny 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: brak zmian / minimalne zmiany ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

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

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

U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 oraz wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany”, zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i obserwowano ich w zakresie braku kontroli choroby (tzn. pogorszenia wyniku oceny w skali PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów tych powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. podawanej co drugi tydzień przez kolejnych 16 tygodni. Podczas powtórnej terapii stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi na leczenie, jak w poprzednim okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby: odpowiedź PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby odpowiedzi PASI 75 oraz wynik „brak zmian” lub „minimalne zmiany” w skali PGA utrzymywały się przez (maksymalnie) dodatkowe 52 tygodnie i nie odnotowano nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania.

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży

Stosowanie adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, 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 w wieku pomiędzy 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, określonym na podstawie wskaźnika PCDAI (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) o wartości > 30. Włączano pacjentów, u których wcześniej stosowane w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna standardowe leczenie (w tym lek z grupy kortykosteroidów lub lek immunomodulujący) zakończyło się niepowodzeniem. Ponadto mogli mieć w wywiadzie utratę odpowiedzi na leczenie infliksymabem lub nietolerancję infliksymabu we wcześniejszym okresie leczenia.

U wszystkich pacjentów stosowano leczenie indukcyjne metodą otwartej próby w dawce ustalonej na podstawie masy ciała w punkcie początkowym: 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej ≥ 40 kg oraz odpowiednio, 80 mg i 40 mg w przypadku pacjentów o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu pacjentów zrandomizowano, w stosunku liczbowym 1:1, do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego w zależności od ich masy ciała – stosowanie małej dawki lub standardowej dawki, w sposób opisany w tabeli 20.

Tabela 20: Schemat leczenia 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 oceny skuteczności

Głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, określona jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10 .

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

Tabela 21: Badanie dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna z udziałem dzieci i młodzieży – remisja i odpowiedź kliniczna według wskaźnika PCDAI

	Standardowa dawka 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 dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna z udziałem dzieci i młodzieży – zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Standardowa dawka 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p¹
Odstawienie kortykosteroidów	N= 33	N=38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Odstawienie 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 obu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych.

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

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą

otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem, spośród 50 pacjentów nadal uczestniczących w badaniu, 74,0% (37/50) w dalszym ciągu wykazywało stan remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) pacjentów nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg wskaźnika PCDAI.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

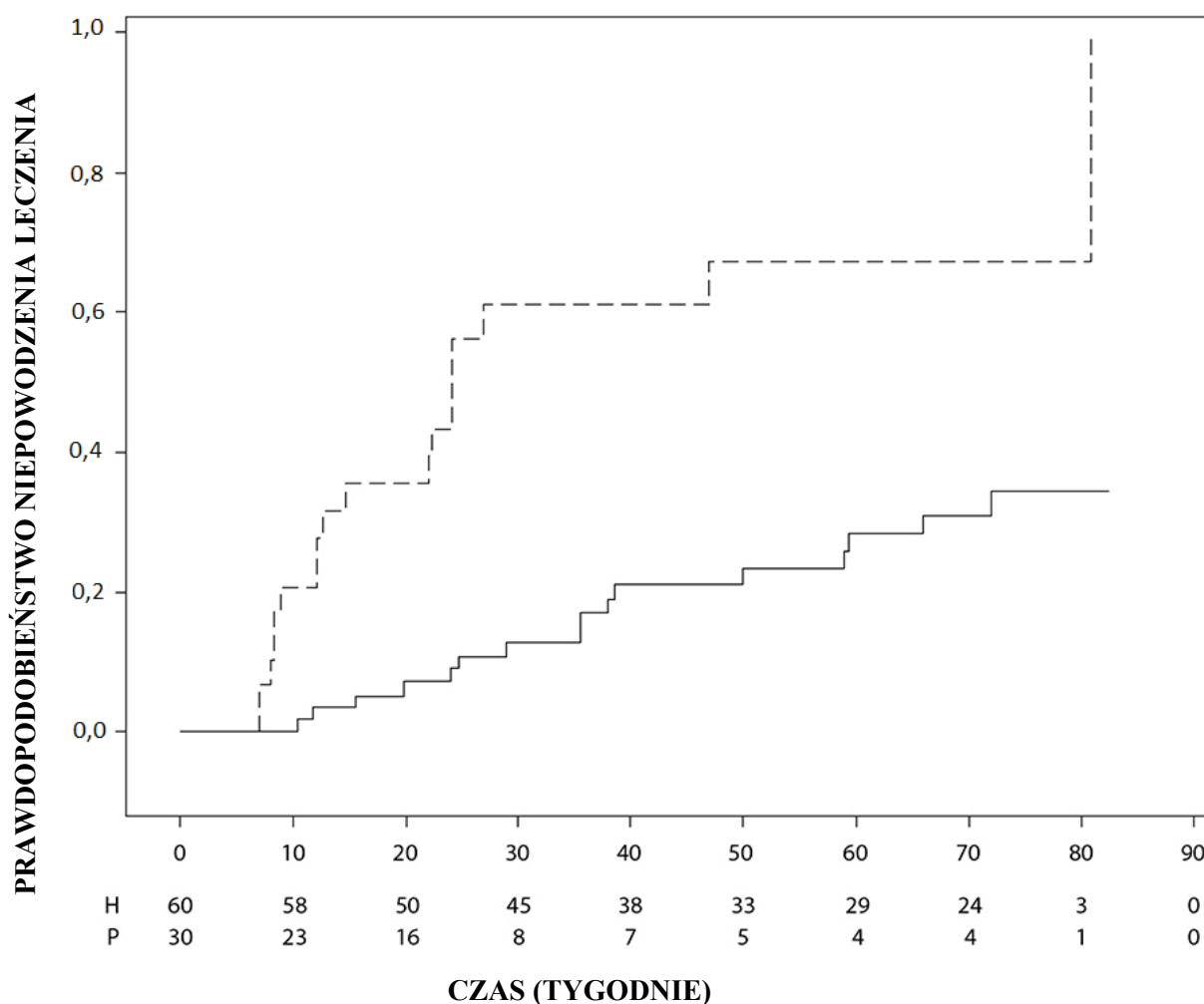
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną z udziałem 90 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do < 18 lat z aktywnym, związanym z MIZS, niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, u których leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni było nieskuteczne. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (przy masie ciała < 30 kg) bądź adalimumab w dawce 40 mg (przy masie ciała $\geq$ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali w punkcie początkowym.

Głównym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były: nasilenie się stanu zapalnego oka lub utrzymujący się brak poprawy, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednocześnie stosowanie produktów leczniczych oraz przerwanie leczenia na dłuższy czas.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu z placebo adalimumab powodował znaczące wydłużenie czasu do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 2, $p < 0,0001$ na podstawie testu logarytmicznego rang). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnia u uczestników badania otrzymujących placebo, natomiast w przypadku uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. Stosowanie adalimumabu powodowało znaczące zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu z placebo, co wykazano na podstawie wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

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



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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie i dystrybucja

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

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien, po podaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wynosiło 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy jednocześnie stosowano metotreksat.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórną co drugi tydzień pacjentom z grupy dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą średnie minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym $\pm$ SD wynosiło w przybliżeniu $7,4 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji prowadzonym metodą otwartej próby, dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio, w tygodniach 0 i 2., w zależności od masy ciała (punkt odcięcia stanowiła wartość 40 kg). W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące z 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 stężenie adalimumabu uzyskane w 4. tygodniu wynosiło $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów o masie ciała ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów o masie ciała < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w przydzielonych im losowo grupach leczenia, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie adalimumabu uzyskane w 52. tygodniu wynosiło $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem podawanym co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono częstość podawania dawki ze schematu co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenie adalimumabu w 52. tygodniu wynosiło $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg co tydzień).

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka określano, stosując modelowanie populacyjne 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 związane z zapaleniem przyczepów ścięgien). Nie są dostępne informacje o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują na to, że w przypadku nieobecności metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) stwierdzono związek pomiędzy poziomem ekspozycji i odpowiedzią na leczenie pomiędzy stężeniem w osoczu a wskaźnikiem PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Związek pomiędzy poziomem ekspozycji i odpowiedzią na leczenie pomiędzy stężeniem adalimumabu i skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany”. Odsetki odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany” zwiększały się wraz ze wzrostem stężeń adalimumabu, w obu przypadkach przy zbliżonej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (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 po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg, oszacowana na podstawie trzech badań, wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek w zakresie od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do wielkości dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~ 40 mg) klirens wynosił od 11 do 15 ml/h; objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła

od 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 31–96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień dorosłym pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano jednocześnie metotreksatu) oraz od 8 do 9 µg/ml (gdy jednocześnie podawano metotreksat). Po podaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do wielkości dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

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

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie dawki 40 mg co drugi tydzień, począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu od 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, ChLC lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChLC i WZJG).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyczne uwzględniające dane uzyskane od ponad 1300 pacjentów z 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 znikomy wpływ na klirens adalimumabu. Stwierdzono, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi) było niższe u pacjentów, u których możliwe było oznaczenie miana przeciwciał przeciwko adalimumabowi.

Upośledzenie czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz wpływ w okresie okołourodzeniowym badano u makaków jawańskich, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9–17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Nie wykonano badań dotyczących działania rakotwórczego adalimumabu ani standardowej oceny szkodliwego działania adalimumabu na płodność i noworodka ze względu na brak odpowiednich modeli dla

przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz rozwój przeciwciał neutralizujących u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monosodu glutaminian
Sorbitol (E420)
Metionina
Polisorbat 80
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano 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 może być przechowywana w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 8 tygodni. Ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie użyta w okresie tych 8 tygodni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z automatyczną osłoną zabezpieczającą igłę. Strzykawka (polimery cyklicznych olefin) z korkiem (guma chlorobutyłowa) i igłą (stal nierdzewna) oraz z nasadką na igłę (mieszana polimer butyl/dienowy i polipropylen).

Wielkości opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hulio 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 produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 38,2 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny lub o barwie jasnobrązowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Hulio 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 modyfikujących przebieg choroby (DMARD) okazała się niewystarczająca. Produkt Hulio można stosować w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub nietolerancję takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się one do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (łac. *hidradenitis suppurativa*, HS) u młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, łac. *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 Hulio jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie standardowe, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, na leczenie lekiem z grupy kortykosteroidów i (lub) lekiem immunomodulujący bądź u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio 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 (ang. uveitis, UV)

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu przewlekłego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne, nietolerancję leczenia konwencjonalnego lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wykonywania wstrzyknięć, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Hulio, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Hulio należy zoptymalizować inne jednocześnie stosowane leczenie (np. kortykosteroidami i (lub) środkami immunomodulującymi).

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

Zalecaną dawkę produktu Hulio dla pacjentów w wieku od 2 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1: Dawka produktu Hulio u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 12. tygodni leczenia. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie terapii.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów w wieku 6 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2: Dawka produktu Hulio u pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
od 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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą plackowatą ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3: Dawka produktu Hulio u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackową oceniano przez średnio 13 miesięcy.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych 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)

Brak jest badań klinicznych ze stosowaniem adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS.

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

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

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie produktem Hulio w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień, można rozważyć zwiększenie dawki do 80 mg podawanej raz w tygodniu lub dawki 80 mg podawanej co drugi tydzień.

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuację leczenia 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 Hulio.

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

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio dla pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4: Dawka produktu Hulio 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 konieczność uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być większe, gdy stosuje się większą dawkę indukcyjną, można zastosować następujące dawkowanie: 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 konieczność uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być większe, gdy stosuje się większą dawkę indukcyjną, można zastosować następujące dawkowanie: 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 dawki:

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia jest wskazana u pacjenta, u którego nie wystąpiła odpowiedź na leczenie do 12. tygodnia.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Hulio 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 Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu Hulio 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 0. tygodniu (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 0. tygodniu (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 Hulio, 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 Hulio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży (ang. uveitis, UV)

Zalecaną dawkę produktu Hulio u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z zapaleniem błony naczyniowej oka ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 6). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Hulio bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6: Dawka produktu Hulio 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 terapię produktem Hulio, jeden tydzień przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej można podać dawkę nasycającą wynoszącą 40 mg u pacjentów o masie ciała < 30 kg oraz 80 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania dawki nasycającej produktu Hulio u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

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

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i zagrożeń związanych z kontynuacją długotrwałego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Upośledzenie czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych grupach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

Dla pacjentów, którym należy podawać pełną dawkę 40 mg w jednym wstrzyknięciu, dostępne są także wstrzykiwacze zawierające dawkę 40 mg i ampułko-strzykawki zawierające dawkę 40 mg.

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 do ciężkiej niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja produktu

W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zanotować nazwę i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF (ang. *tumor necrosis factor*) są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Upośledzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. W związku z tym przed leczeniem, w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii adalimumabem pacjentów należy poddawać dokładnej obserwacji pod kątem występowania zakażeń, w tym gruźlicy. Ponieważ eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące, należy kontynuować obserwację pacjenta przez ten okres.

Leczenia produktem Hulio nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. W przypadku pacjentów narażonych na zakażenie prątkiem gruźlicy i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujące endemicznie grzybice, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza bądź blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem Hulio (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Hulio wystąpi nowe zakażenie, należy dokładnie obserwować i wykonać u nich badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Hulio należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie adalimumabu u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, co obejmuje też jednoczesne stosowanie immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Ciężkie zakażenia

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

Do innych ciężkich zakażeń odnotowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocnicę. W związku z zakażeniami zgłaszano przypadki hospitalizacji lub zgonów.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowe zachorowania na gruźlicę. Zgłoszenia obejmowały przypadki gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno zawierać szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami z czynną postacią gruźlicy

oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórną próbę tuberkulinową i badanie RTG klatki piersiowej) (zastosowanie mogą mieć lokalne zalecenia). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów oraz pacjentów z osłabioną odpornością.

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

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń związanych z leczeniem.

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

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

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Hulio 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 u pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów, wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie doszło do rozwoju gruźlicy.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Hulio lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

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

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: gorączka, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze i natychmiast przerwać podawanie produktu Hulio. U pacjentów tych 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 wirusa HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV) i otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Należy wykonać u pacjentów badania w kierunku zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia adalimumabem, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy zaprzestać podawanie produktu Hulio i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz odpowiedniego leczenia podtrzymującego.

Zdarzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, rzadko wiązano z wystąpieniem nowych przypadków lub z nasileniem się istniejących objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, m.in zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub ujawniły się niedawno. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Hulio, jeśli wystąpi którekolwiek z tych zaburzeń. Stwierdzono, że istnieje związek pomiędzy zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio u pacjentów z niezakaźnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne, a także regularnie wykonywać takie badanie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane ze stosowaniem adalimumabu w badaniach klinicznych występowały rzadko. Reakcje alergiczne inne niż ciężkie związane ze stosowaniem adalimumabu obserwowano podczas badań klinicznych niezbyt często. Odnotowano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu adalimumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna należy natychmiast zakończyć podawanie produktu Hulio i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Działanie immunosupresyjne

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących leki z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, wśród pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Przypadki takie występowały jednak rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów charakteryzującym się długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka rozwoju chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistą TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy zakończonych zgonem wśród dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (w wieku do 22 lat), które leczono antagonistami TNF, w tym adalimumabem (rozpoczęcie leczenia ≤ 18 . roku życia). Chłoniaki stanowiły około połowy przypadków. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadko występujące nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie

można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF.

Z danych po wprowadzeniu do obrotu zebrano informacje o rzadko występujących przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zwykle powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych stwierdzonych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych pacjentów dorosłych leczonych jednocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane ze skojarzonym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Hulio należy wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie intensywnym leczeniem immunosupresyjnym oraz pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *psoralen + ultraviolet light A*), poddać badaniu na obecność innego niż czerniak raka skóry. Wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, odnotowano również przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu (innego antagonisty TNF) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, wśród pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami w wywiadzie. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia wyrobów tytoniowych.

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. W przypadku wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w wywiadzie, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z miejscowymi zaleceniami.

Reakcje hematologiczne

Rzadko odnotowano przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenię, leukopenię). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Hulio należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na skazy krwotoczne (takich jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć zaprzestanie leczenia adalimumabem.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym z udziałem 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano adalimumab lub placebo. Nie ma dostępnych danych na temat wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wykonano 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 stosowania 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 dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano pogorszenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab również odnotowano przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność, stosując adalimumab u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Hulio u pacjentów, u których pojawią się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpi zaostrenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Hulio może prowadzić do powstania autoprzeciwciał. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Hulio u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, a wynik oznaczenia przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA będzie dodatni, nie należy kontynuować leczenia produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Przypadki ciężkich zakażeń obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano jednocześnie anakinrę i etanercept (inny antagonistą TNF), bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze stosowaniem 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 (takimi jak anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który ma zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu podczas przyjmowania produktu Hulio, należy ściśle obserwować pod kątem rozwoju zakażeń, a w razie konieczności należy podjąć odpowiednie działania. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów przyjmujących 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 na to, że adalimumab nie powoduje nasilenia zwężeń ani nie wpływa na ich powstanie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów w wieku powyżej 65 lat (3,7%) była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń zakończyły się zgonem. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko rozwoju zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol

Ten produkt zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować/otrzymywać tego produktu.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce wynoszącej 0,8 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiole 40 mg, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie adalimumabu badano w reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów u pacjentów przyjmujących adalimumab w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie metotreksat. Rozwój przeciwciał był większy w przypadku stosowania adalimumabu w monoterapii niż w przypadku stosowania adalimumabu wraz z metotreksatem. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu powodowało zwiększony rozwój przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania produktu Hulio w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania produktu Hulio w skojarzeniu z abataceptem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Hulio.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych 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 (ChLC) leczonych adalimumabem co najmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Głównym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z ciężką wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z ciężką 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 ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice wyjściowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędnych punktów końcowych: samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, ciężkich 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 dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój potomstwa prowadzonym na małpach nie wykazano szkodliwego wpływu na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane dotyczące pourodzeniowej toksyczności adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży może 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 rozwoju zakażenia. U niemowląt narażonych na działanie adalimumabu w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez 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 matki w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku matki w stężeniu od 0,1% do 1% stężenia 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych przedklinicznych dotyczących wpływu adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Adalimumab oceniano u 9506 pacjentów uczestniczących w trwających 60 miesięcy lub dłużej kluczowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby z grupą kontrolną. 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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W kluczowych badaniach z grupą kontrolną uczestniczyło 6089 pacjentów przyjmujących adalimumab i 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas kluczowych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% u pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% u pacjentów w grupach kontrolnych.

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

Podczas stosowania adalimumabu odnotowano ciężkie działania niepożądane. 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 wystąpienie zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i wystąpienie różnych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Odnotowano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadko występujące przypadki pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 7 poniżej działania niepożądane uszeregowano wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. 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 nosa i gardła oraz zapalenie płuc wywołane przez wirus opryszczki)
	często	zakażenia ogólnoustrojowe (w tym posocznica, kandydoza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zaskórnicza, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia 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 mózgowo-rdzeniowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków jelita 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, nowotwór płuca i nowotwór tarczycy), czerniak**
	rzadko	białaczka ¹⁾
	nieznana	wątrobowo-śledzionowy chłoniak z komórek T ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynną nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	często	leukocytoza, małopłytkowość
	niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	często	nadwrażliwość, reakcje alergiczne (w tym alergii sezonowa)
	niezbyt często	sarkoidoza ¹⁾ ,

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
		zapalenie naczyń krwionośnych
	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	ból głowy
	często	zaburzenia czucia (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy ¹⁾ , drżenie, neuropatia
	rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	często	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów 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, krwihak
	niezbyt często	tętniak aorty, niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*	często	astma, duszność, kaszel
	niezbyt często	zatorowość płucna ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾
	rzadko	włóknienie płuc ¹⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	ból brzucha, nudności i wymioty

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
	często	krwotok z przewodu pokarmowego, niestrawność, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, zespół Sjögrena
	niezbyt często	zapalenie trzustki, dysfagia, 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⁾
	nieznana	niewydolność wątroby ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka (w tym wysypka złuszcząca)
	często	nasilenie lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, wylew podskórny (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierna potliwość, łysienie ¹⁾ , świąd
	niezbyt często	poty nocne, bliznowacenie
	rzadko	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾ , liszajowate zmiany skórne ¹⁾
	nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	często	skurcze mięśni (w tym zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi)
	niezbyt często	rabdomioliza, toczén rumieniowaty układowy
	rzadko	zespół toczniopodobny ¹⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	upośledzenie 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	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	często	ból w klatce piersiowej, obrzęk, gorączka ¹⁾
	niezbyt często	stan zapalny

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), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	nieznana	zwiększenie masy ciała ²
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	upośledzenie gojenia ran

* dodatkowe informacje są dostępne w punktach 4.3, 4.4 i 4.8.

** z uwzględnieniem badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby.

¹⁾ z uwzględnieniem danych zgłaszanych spontanicznie.

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 leczonych adalimumabem podawanym 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 podawanym co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Zakażenia

W kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem dorosłych i dzieci wskaźnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok wśród pacjentów leczonych adalimumabem i 1,46 na pacjentorok wśród pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie. Występowały przeważnie takie zakażenia, jak zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną oraz prowadzonych metodą otwartej próby dotyczących stosowania adalimumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży odnotowano przypadki ciężkich zakażeń (w tym zakażeń prowadzących do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z przypadkami gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (takich jak rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy wystąpiła podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrzenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano przypadków nowotworów złośliwych u 249 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien), przy ekspozycji wynoszącej 655,6 pacjentolat. Ponadto nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 192 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy ekspozycji wynoszącej 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 77 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 60 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanej części kluczowych badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u osób dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych 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 z wartością 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) nowotworów złośliwych skóry innych niż czerniak 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 nowotworów złośliwych skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) nowotworów 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.

Rozpatrując łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone ich badania kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 roku, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik

występowania nowotworów złośliwych skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, natomiast obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Na podstawie danych zebranych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu w okresie od stycznia 2003 roku do grudnia 2010 roku, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, odnotowany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1000 pacjentolat. Odnotowane spontanicznie współczynniki występowania nowotworów złośliwych 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 informowano o występujących rzadko przypadkach chłoniaka T- komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów biorących udział w badaniach I–V badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał. W tych badaniach klinicznych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. Spośród 3441 osób leczonych adalimumabem w ramach wszystkich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, u dwóch pacjentów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po zakończeniu 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 dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,6% pacjentów w grupach kontrolnych.

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

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

W badaniu fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 osoby wyjściowo otrzymywały jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z łuszczycą plackowatą, w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,8% pacjentów w grupach kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą nie stwierdzono zwiększenia aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu (dawka początkowa 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 których okres kontrolny trwał od 12 do 16 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 0,6% pacjentów w grupach kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania 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 dnia oraz 105,0 dni, odpowiednio, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów w grupach kontrolnych, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 2,4% pacjentów w grupach kontrolnych.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania 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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N=31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N=32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=30), zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

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

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach z udziałem dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono działań toksycznych ograniczających dawkę. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna wynosząca 10 mg/kg mc., czyli 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

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

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego funkcje biologiczne, hamując interakcje TNF z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki.

Ponadto adalimumab moduluje odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w stężeniach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1; wartość IC50 wynosi 0,1–0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obserwowano szybkie zmniejszenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (stężenie białka C-reaktywnego [CRP] i odczyn Biernackiego [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia. 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 zmniejszenie się stężenia 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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek z ekspresją 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

We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oceniano jego działanie u ponad 3000 osób. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. U niektórych pacjentów leczenie trwało do 120 miesięcy.

W badaniu RA I oceniano 271 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby; skuteczność metotreksatu

stosowanego w dawce od 12,5 mg do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie od 10 mg do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg adalimumabu lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu RA II oceniano 544 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Pacjentom podawano adalimumab w dawce 20 mg 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. Stosowanie innych leków modyfikujących przebieg choroby było niedozwolone.

W badaniu RA III oceniano 619 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których metotreksat w dawce od 12,5 mg do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu stosowanego w dawce 10 mg raz w tygodniu. W badaniu tym uczestniczyły trzy grupy. Pacjentom w pierwszej grupie podawano raz w tygodniu wstrzyknięcia placebo przez okres 52 tygodni. Pacjenci w drugiej grupie otrzymywali raz w tygodniu adalimumab w dawce 20 mg przez okres 52 tygodni. Pacjenci w trzeciej grupie przyjmowali raz na dwa tygodnie adalimumab w dawce 40 mg oraz placebo we wstrzyknięciach w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do otwartej fazy przedłużenia badania, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg / metotreksat (ang. *methotrexate*, MTX) co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

W badaniu RA IV u 636 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania leczenia. Pacjenci wcześniej nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby bądź też mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwrheumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez okres co najmniej 28 dni. Dotyczyło to takich leków, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjentom losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 40 mg lub placebo stosowane raz na dwa tygodnie przez okres 24 tygodni.

W badaniu RA V oceniano 799 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów we wczesnej postaci (średni czas trwania choroby krótszy niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. W badaniu tym przez 104 tygodnie oceniano skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem stosowanym w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii pod kątem łagodzenia objawów klinicznych i szybkości progresji uszkodzeń stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do otwartej fazy przedłużenia badania, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

Głównym punktem końcowym w badaniach RA I, II i III oraz drugoplanowym punktem końcowym w badaniu RA IV był procentowy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 w skali ACR w 24. lub 26. tygodniu badania. Głównym punktem końcowym w badaniu RA V był procentowy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) 50 w 52. tygodniu badania. Dodatkowym głównym punktem końcowym w badaniach RA III i V było spowolnienie progresji choroby (stwierdzone w badaniu RTG) oceniane po upływie 52 tygodni. W badaniu RA III pierwszoplanowy punkt końcowy stanowiły również zmiany dotyczące jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach RA I, II i III odsetki pacjentów leczonych adalimumabem, u których uzyskano odpowiedzi ACR 20, 50 i 70, były zbliżone. Wyniki uzyskane po stosowaniu dawki 40 mg raz na dwa tygodnie przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetki pacjentów)

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

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

^b adalimumab w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

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

W badaniach RA I-IV wszystkie indywidualne składowe kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena stopnia aktywności choroby i dolegliwości bólowych według lekarza i według pacjenta, wskaźniki niepełnosprawności [HAQ] oraz wartości CRP [mg/dl]) uległy poprawie wg oceny w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z parametrami w grupie otrzymującej placebo. W badaniu RA III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

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

W badaniu RA IV odpowiedź ACR 20 u pacjentów leczonych adalimumabem w połączeniu ze standardową terapią była w sposób statystycznie znamienny większa niż u pacjentów otrzymujących placebo wraz ze standardowym leczeniem (p <0,001).

W badaniach RA I-IV u pacjentów leczonych adalimumabem uzyskano statystycznie znamienne odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu RA V z udziałem pacjentów z wczesną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, rezultatem terapii skojarzonej adalimumabem i metotreksatem, na podstawie oceny w 52. tygodniu, była szybsza i znacząco większa odpowiedź

na leczenie wg kryteriów ACR niż w przypadku metotreksatu stosowanego w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 9).

Tabela 9: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu RA V (odsetki 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W prowadzonej metodą otwartej próby fazie kontynuacyjnej badania RA V odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 osób spośród 542 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie kontynuowało to leczenie przez okres 10 lat. Wśród tych osób u 154 pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź ACR 20, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź ACR 50, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź ACR 70.

W 52. tygodniu u 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, uzyskano stan remisji klinicznej (DAS28 [CRP] <2,6) w porównaniu z 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 ($p < 0,001$) oraz adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w zakresie osiągnięcia małego stopnia aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedzi na leczenie w obu grupach z monoterapią były zbliżone ($p = 0,447$). Spośród 342 uczestników badania, którym pierwotnie losowo przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, 171 pacjentów ukończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Wśród tych osób odnotowano 109 (63,7%) przypadków utrzymywania się stanu remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź w ocenie radiologicznej

W badaniu RA III, 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 wyniku oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *Total Sharp Score*, TSS) i jej składowych, skali oceny nadzerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach u pacjentów leczonych adalimumabem i metotreksatem w skojarzeniu wykazano w badaniu radiologicznym istotnie mniejszą progresję zmian chorobowych niż u pacjentów przyjmujących metotreksat w monoterapii (patrz tabela 10).

W fazie kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby badania RA III spowolnienie progresji uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach poddano ocenie radiologicznej 81 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem

podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 48 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku oceny w zmodyfikowanej skali TSS (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach poddano ocenie radiologicznej 79 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 40 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w skali mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10: Badanie RA III: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w okresie 12 miesięcy

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95 % przedział ufności ^b)	Wartość p
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Wynik w skali oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Wynik w skali 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 oceny między metotreksatem i adalimumabem.

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu RA V strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę wyniku oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 11).

Tabela 11: Badanie RA V: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w 52. tygodniu

	MTX n=257 (95% przedział ufności)	Adalimumab n=274 (95% przedział ufności)	Adalimumab/M TX n=268 (95% przedział ufności)	Wartość p ^a	Wartość p ^b	Wartość p ^c
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Wynik w skali 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
Wynik w skali 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia procentowy odsetek pacjentów bez progresji choroby (zmiana wartości wyjściowej oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa $\leq 0,5$) był znacząco większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio, 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem 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 prowadzonej metodą otwartej próby kontynuacji badania RA V średnia zmiana wartości wyjściowych oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa w 10. roku wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym pierwotnie przydzielono losowo leczenie, odpowiednio, metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii oraz terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez progresji choroby na podstawie oceny radiologicznej wynosiły, odpowiednio, 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i funkcjonowanie fizyczne

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia oraz funkcjonowanie fizyczne oceniano przy użyciu wskaźnika niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech głównych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych. Wskaźnik ten stanowił wcześniej określony pierwszoplanowy punkt końcowy oceniany w 52. tygodniu w badaniu RA III. W przypadku wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach w 6. miesiącu wykazano statystycznie znamienne większą poprawę wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu RA III ten sam wynik zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja skróconego formularza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF 36) dla wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie znamienne wyniki oceny składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie znamienne wyniki oceny dotyczącej dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg stosowanej co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie stopnia zmęczenia mierzonego w punktacji oceny czynnościowej osób przewlekłe chorych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których oceniano ten parametr (badania RA I, III i IV).

W badaniu RA III u większości pacjentów, u których uzyskano poprawę funkcjonowania fizycznego i kontynuowano leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia oceniano do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w tym okresie stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu RA V wskaźnik niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF 36 dotycząca sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii oraz adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa funkcjonowania fizycznego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Łuszczyca plackowata u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą (zmiany chorobowe obejmujące $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy kwalifikowali się do leczenia układowego lub fototerapii w ramach badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczycy, poddanych zostało uprzednio leczeniu układowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy kwalifikowali się do leczenia układowego w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczycy).

W badaniu I (REVEAL) dotyczącym łuszczycy oceniano 1212 pacjentów w ramach trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przystępowali do okresu B prowadzonego metodą otwartą i otrzymywali raz na dwa tygodnie

adalimumab w dawce 40 mg. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła $\geq$ PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w ramach okresu A, podczas okresu 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 wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA (ang. *Physician Global Assessment*) wahał się od „umiarkowanych” (53% uczestników), poprzez „ciężkie” (41%), do „bardzo ciężkich” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu wobec metotreksatu i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo; metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia w taki sposób, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg; lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień przez 16 tygodni. Nie są dostępne dane porównujące stosowanie adalimumabu i MTX przez okres dłuższy niż 16 tygodni terapii. W przypadku pacjentów przyjmujących MTX, u których w 8. i (lub) 12. tygodniu uzyskano odpowiedź co najmniej PASI 50, nie kontynuowano zwiększania dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA wahał się od „łagodnych” (<1%), poprzez „umiarkowane” (48%), do „ciężkich” (46%) lub „bardzo ciężkich” (6%).

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

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu uzyskano PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 12 i 13).

Tabela 12: Badanie I dotyczące łuszczycy (REVEAL): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

	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: brak zmian / minimalne zmiany	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany względem ośrodków.

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

Tabela 13: Badanie II dotyczące łuszczycy (CHAMPION): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

	Placebo N=53 n (%)	MTX 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: brak zmian / minimalne zmiany	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

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

^b $p < 0,001$; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

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

^d p<0,05; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 i którzy zostali w 33. tygodniu powtórnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem (p <0,001), wystąpiła „utrata dostatecznej odpowiedzi na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, której wynikiem była odpowiedź < PASI 50 względem wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Wśród pacjentów, którzy utracili dostateczną odpowiedź na leczenie po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, u 38% (25/66) i 55% (36/66) osób ponownie uzyskano odpowiedź PASI 75 po, odpowiednio, 12 i 24 tygodniach powtórного leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, u których w 16. i 33. tygodniu wykazano odpowiedź PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie adalimumabem w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni), odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wynosiły, odpowiednio, 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za osoby nieodpowiadające na leczenie uznano wszystkich pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia bądź też u których zwiększono dawkę, wykazała odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wśród tych pacjentów wynoszące, odpowiednio, 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów wykazujących trwałą odpowiedź na leczenie dokonano oceny w okresie odstawienia leczenia oraz po wznowieniu terapii w ramach badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby. W okresie odstawienia leczenia objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu (zmniejszenie wyniku oceny w skali PGA do „umiarkowanych zmian” lub jeszcze bardziej nasilonych) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów w okresie odstawienia leczenia nie nastąpił pełny nawrót objawów choroby. Po 16 tygodniach powtórного leczenia odpowiedź w postaci wyniku oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego, czy doszło do nawrotu objawów w okresie odstawienia leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie odstawienia leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu objawów). Profile bezpieczeństwa obserwowane w okresie powtórnej terapii i w okresie przed odstawieniem leczenia były zbliżone.

W 16. tygodniu wykazano znaczącą poprawę wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa łącznego wyniku oceny składowych dotyczących funkcjonowania w sferze fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 była również znacząca w porównaniu z placebo.

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

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu w porównaniu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej), lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu u statystycznie znacząco większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, uzyskano wynik oceny w skali PGA w postaci „brak zmian” lub „prawie całkowity brak zmian” w przypadku

objawów występujących na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio, 30,6% w porównaniu z 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu i 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. Kolejną fazą było leczenie adalimumabem metodą otwartej próby przez dodatkowych 26 tygodni. W ocenie łuszczycy paznokci stosowano wskaźnik mNAPSI (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), PGA-F (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) oraz NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) (patrz tabela 14). U pacjentów z łuszczycą paznokci o zmianach obejmujących różne powierzchnie skóry ($\geq 10\%$ [60% pacjentów] oraz $< 10\%$ i $\geq 5\%$ [40% pacjentów]) wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 14: Badanie IV dotyczące łuszczycy: wyniki oceny skuteczności po 16, 26 i 52 tygodniach

Punkt końcowy	Po 16 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 26 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 52 tygodniach metodą otwartej próby
	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: brak zmian / minimalne zmiany oraz co najmniej 2-stopniowa poprawa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentowa zmiana całkowitego wskaźnika NAPSI w ocenie paznokci	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001; adalimumab w porównaniu z placebo					

W 26. tygodniu u pacjentów leczonych adalimumabem wykazano statystycznie znamienne poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w ramach randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występował brak tolerancji, istniały przeciwwskazania lub też wykazano niedostateczną odpowiedź ogólnoustrojową na antybiotykoterapię trwającą co najmniej 3 miesiące. U pacjentów uczestniczących w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z obecnością co najmniej 3 ropni lub guzków zapalnych.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w ramach 2 okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 160 mg w tygodniu 0., w dawce 80 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce 40 mg raz w tygodniu, począwszy od 4. tygodnia aż do 11. tygodnia. W czasie trwania badania niedozwolone było jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po

12 tygodniach leczenia pacjentów, którzy w okresie A otrzymywali adalimumab, w ramach okresu B ponownie zrandomizowano 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). Pacjentom, którym w okresie A losowo przydzielono stosowanie placebo, w ramach okresu B przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w ramach 2 okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 160 mg w tygodniu 0., w dawce 80 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce 40 mg raz w tygodniu, począwszy od 4. tygodnia aż do 11. tygodnia. W czasie trwania badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w momencie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjentów, którzy w okresie A otrzymywali adalimumab, w ramach okresu B ponownie losowo przydzielono 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). Pacjentom, którym w okresie A losowo przydzielono stosowanie placebo, w ramach okresu B również przydzielono placebo.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym podawano adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień. Średnie narażenie w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiło 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci codziennie stosowali przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i sączących przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej HiSCR (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*); co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych bez zwiększenia liczby ropni i liczby sączących przetok w porównaniu z punktem wyjścia). Zmniejszenie nasilenia skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS oceniano, stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, u których w chwili przystąpienia do badania wynik oceny wyjściowej wynosił co najmniej 3 punkty w skali 11-punktowej.

W 12. tygodniu odpowiedź HiSCR uzyskano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W 12. tygodniu u znacząco większego odsetka uczestników badania HS-II wykazano klinicznie istotne złagodzenie skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS (patrz tabela 15). W trakcie początkowych 12 tygodni leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem występowało znacząco zmniejszone ryzyko nasilenia objawów choroby.

Tabela 15: Badania HS I II: wyniki oceny skuteczności po 12 tygodniach

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień
Odpowiedź HiSCR (ang. <i>Hidradenitis suppurativa clinical response</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
≥30% złagodzenie skórnych dolegliwości bólowych ^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 stosunku do placebo

^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Spośród pacjentów z początkowym wynikiem oceny stopnia nasilenia skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS wynoszącym >3 punkty w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0–10; 0 = brak dolegliwości bólowych; 10 = najsilniejszy wyobrażalny ból.

Leczenie adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz na tydzień powodowało znaczące zmniejszenie ryzyka nasilenia się ropni i sączących przetok. U około dwukrotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach trwania badań HS-I i HS-II, w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie się ropni (odpowiednio, 23,0% w stosunku do 11,4%) i sączących przetok (odpowiednio, 30,0% w stosunku do 13,9%).

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do punktu wyjścia dotyczącą jakości życia związanej ze stanem zdrowia pod kątem objawów skórnych, mierzonej wskaźnikiem DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*; badania HS-I i HS-II); ogólnego stopnia zadowolenia pacjenta z leczenia farmakologicznego ocenianego na podstawie kwestionariusza TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*; badania HS-I i HS-II) oraz stanu zdrowia w aspekcie fizycznym ocenianego na podstawie łącznego wyniku oceny składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień, stwierdzoną w 12. tygodniu, odsetek odpowiedzi HiSCR w 36. tygodniu był większy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu, niż u pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do schematu raz na dwa tygodnie lub u których zaprzestano leczenia (patrz tabela 16).

Tabela 16: Odsetek pacjentów^a uzyskujących odpowiedź HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu.

	Placebo (zaprzestanie leczenia) N = 73	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 70	Adalimumab w dawce 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 z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

^b Pacjenci spełniający określone w protokole kryteria utraty odpowiedzi na leczenie lub nieuzyskujący poprawy musieli przerwać udział w badaniach i byli klasyfikowani jako osoby nieodpowiadające na leczenie.

Wśród pacjentów, u których wykazano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i którym w sposób ciągły podawano adalimumab raz w tygodniu, odsetek odpowiedzi HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu – 65,1%. W trakcie dłuższego leczenia adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz na tydzień przez 96 tygodni nie zidentyfikowano nowych informacji o bezpieczeństwie.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek odpowiedzi HiSCR w okresie 12 tygodni po powtórным włączeniu adalimumabu w dawce 40 mg podawanej raz w tygodniu powrócił do poziomu zbliżonego do wartości odnotowanej przed odstawieniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] o wartości ≥ 220 i ≤ 450) w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów oraz leków

immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych produktów leczniczych.

W dwóch badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oceniano indukcję remisji klinicznej (określanej jako wartość wskaźnika CDAI <150): w badaniu ChLC I (CLASSIC) i badaniu ChLC II (GAIN). W badaniu ChLC I losowo przydzielono 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniu 0. i 2. tygodniu; adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0. i w dawce 80 mg w 2. tygodniu; adalimumab w dawce 80 mg w tygodniu 0. i w dawce 40 mg w 2. tygodniu; oraz adalimumab w dawce 40 mg w tygodniu 0. i w dawce 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu ChLC II losowo przydzielono 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub nie tolerowali infliksymabu, do grupy przyjmującej adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0. i w dawce 80 mg w 2. tygodniu, lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0. i w 2. tygodniu. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie, wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu ChLC III (CHARM) oceniano stopień utrzymywania się remisji klinicznej. W ramach tego badania 854 pacjentów otrzymywało metodą otwartej próby dawkę 80 mg w tygodniu 0. i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentom losowo przydzielono dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień, dawkę 40 mg podawaną raz na tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, u których w 4. tygodniu stwierdzono odpowiedź kliniczną (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70), poddano stratyfikacji, a ich dane oraz dane osób niewykazujących odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu analizowano osobno. Po upływie 8 tygodni dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu.

Odsetki przypadków indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach ChLC I II przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17: Indukcja remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej nieleczeni infliksymabem			Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej leczeni 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 porównania parami odsetków dotyczących adalimumabu w stosunku do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano zbliżone wskaźniki 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 ChLC III w 4. tygodniu odpowiedź kliniczną stwierdzono u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Wśród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu, u 48% osób stosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki przypadków utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 18. Wskaźniki

remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio stosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu stwierdzono, że liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyły się w sposób statystycznie znamieny w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 18: Utrzymywanie się remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień
26. tydzień	N=170	N=172	N=157
Remisja kliniczna	17%	40%*	47%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacjenci w stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dnia	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 stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dnia	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% osób otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem adalimumabu w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, u których nie wykazano odpowiedzi na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia przez okres dłuższy niż 12 tygodni nie powodowała znacząco większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 uczestników badania ChLC I oraz 272/777 uczestników badań ChLC II i III poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata leczenia adalimumabem metodą otwartej próby. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano u, odpowiednio, 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach ChLC I II statystycznie znamiennej poprawę całkowitej oceny według swoistego dla choroby kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) uzyskano w 4. tygodniu w przypadku pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu ChLC III w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej,

z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia błony naczyniowej odcinka przedniego, oceniano w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. 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). Przez 2 tygodnie przed przystąpieniem do badania wszyscy pacjenci otrzymywali 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 punkcie początkowym 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 obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano, stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zmian zapalnych siatkówki oraz naczyńki i (lub) zmian zapalnych naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej, stopnia zmętnienia ciała szklistego i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

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 po 78. tygodniu, dopóki adalimumab był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obu badań wykazały statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 19). W obu badaniach wykazano wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek przypadków niepowodzenia leczenia w stosunku 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 leczenia (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						
Analiza pierwotna (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						
Analiza pierwotna (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

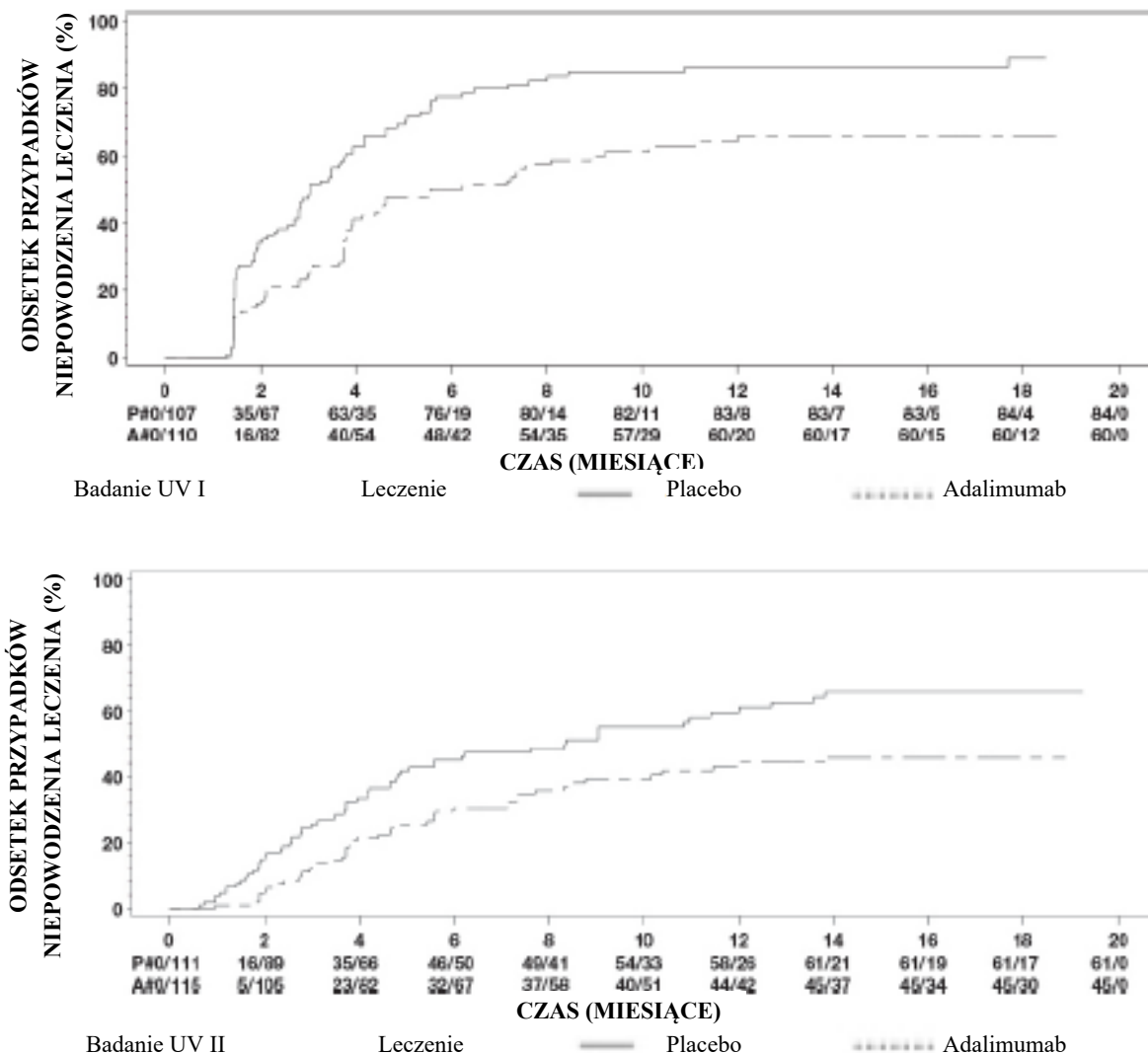
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) bądź w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. W przypadku pacjentów wykluczonych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wykluczenia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

^a Wartość HR dla adalimumabu w stosunku do placebo na podstawie regresji hazardu proporcjonalnego z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu logarytmicznego rang.

^c NE = niemożliwe 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) bądź w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)



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 stosunku do placebo zaobserwowano dla każdego ze składowych niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, natomiast w przypadku pozostałych składowych dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Wśród 424 uczestników długoterminowego badania kontynuacyjnego bez grupy kontrolnej, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, w przypadku 60 uczestników stwierdzono brak spełnienia kryteriów badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu wtórnych powikłań retinopatii cukrzycowej, operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie dotyczącej skuteczności. Wśród 364 pozostałych pacjentów 269 możliwych do oceny osób (74%) otrzymało w fazie otwartej próby leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych; stopień wysięgu komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$; stopień zmętnienia ciała szklanego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę, a u 178 (66,2%) osób

stwierdzono brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o <5 liter) w przypadku 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. W sumie spośród pacjentów, którzy przed 78. tygodniem przerwali udział w badaniu, 18% osób przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% pacjentów z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Zgłaszane przez pacjentów efekty leczenia dotyczące funkcjonowania związanego ze wzrokiem oceniano w obu badaniach klinicznych za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie znaczącymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane ze wzrokiem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w przypadku widzenia barwnego w badaniu UV I oraz widzenia barwnego, widzenia obwodowego i widzenia do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

W trakcie leczenia adalimumabem może dojść do rozwoju przeciwciał przeciwko adalimumabowi. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji pomiędzy 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 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).

Badanie pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego, badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby przeprowadzono stratyfikację pacjentów do dwóch grup: grupy leczonej metotreksatem (MTX) lub grupy nieleczonej MTX. Pacjenci w grupie nieleczonej MTX nigdy nie byli leczeni MTX lub też zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego adalimumabu. 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 wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. co drugi tydzień przez 16 tygodni. Rozkład pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej otrzymywanych w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20: Rozkład pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu otrzymywanej w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby

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

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji do fazy podwójnie ślepej próby i otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub placebo co drugi tydzień przez dodatkowe 32 tygodnie lub do momentu zaostrenia choroby. Kryteria zaostrenia choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, obecność ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów oraz poprawę o $>30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie nasilenia objawów choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby.

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

Grupa	MTX		Bez MTX	
Faza				
Faza wstępna otwarta: 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki dotyczące oceny skuteczności				
Faza z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby: 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Przypadki nasilenia objawów choroby pod koniec 32. tygodnia ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do nasilenia objawów choroby	>32 tygodnie	20 tygodni	>32 tygodnie	14 tygodni

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród osób, u których uzyskano odpowiedź 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 kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w punkcie początkowym oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w punkcie początkowym) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedzi na leczenie były lepsze i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał podczas stosowania adalimumabu w skojarzeniu z MTX w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie

adalimumabu w skojarzeniu z MTX lub stosowanie leku w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

Badanie pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby 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 w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W trakcie badania u większości pacjentów stosowano jednocześnie MTX, a u mniejszej liczby informowano o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła, odpowiednio, 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. Odsetki uczestników badania, u których uzyskano odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu, wynosiły, odpowiednio, 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród osób, które odpowiadały na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 spośród 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się przez okres do 60 tygodni fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy przez cały ten okres otrzymywali adalimumab. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją u 46 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien o nasileniu umiarkowanym. Pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartą, podczas której pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Głównym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby objętych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból lub tklivość) w okresie od punktu wyjścia do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z wartością -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby objętych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie badania prowadzonej metodą otwartą do 156. tygodnia w przypadku 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy kontynuowali udział w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugoplanowych punktów końcowych takich jak, liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów oraz odpowiedź 50 i 70 według pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną u 114 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej (wynik ogólnej oceny dokonywanej przez lekarza [ang. *Physician's Global Assessment*, PGA]: ≥4; lub zmienione chorobowo >20% powierzchni ciała; lub zmienione chorobowo >10% powierzchni ciała z bardzo grubymi zmianami; lub wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥20 lub ≥10 z istotnymi klinicznie zmianami chorobowymi skóry twarzy, genitaliów, dłoni/stóp) niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (maksymalnie 40 mg); 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat w dawce 0,1–0,4 mg/kg mc. raz w tygodniu (maksymalnie 25 mg). W 16. tygodniu odpowiedź na leczenie świadcząca o skuteczności (np. PASI 75) wykazano u większej liczby pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 22: Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży: wyniki oceny 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: brak zmian / minimalne zmiany ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

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

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

U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 oraz wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany”, zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i obserwowano ich w zakresie braku kontroli choroby (tzn. pogorszenia wyniku oceny w skali PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów tych powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. podawanej co drugi tydzień przez kolejnych 16 tygodni. Podczas powtórnej terapii stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi na leczenie, jak w poprzednim okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby: odpowiedź PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby odpowiedzi PASI 75 oraz wynik „brak zmian” lub „minimalne zmiany” w skali PGA utrzymywały się przez (maksymalnie) dodatkowe 52 tygodnie i nie odnotowano nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (łac. hidradenitis suppurativa, HS) u młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania 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 zbliżone do parametrów stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w grupie 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 oraz młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Stosowanie adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, 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 w wieku pomiędzy 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, określonym na podstawie wskaźnika PCDAI (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) o wartości >30. Włączano pacjentów, u których wcześniej stosowane w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna standardowe leczenie (w tym lek z grupy kortykosteroidów lub lek immunomodulujący) zakończyło się niepowodzeniem.

Ponadto mogli mieć w wywiadzie utratę odpowiedzi na leczenie infliksymabem lub nietolerancję infliksymabu we wcześniejszym okresie leczenia.

U wszystkich pacjentów stosowano leczenie indukcyjne metodą otwartej próby w dawce ustalonej na podstawie masy ciała w punkcie początkowym: 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej ≥ 40 kg oraz odpowiednio, 80 mg i 40 mg w przypadku pacjentów o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu pacjentom losowo przydzielono, w stosunku liczbowym 1:1, jeden z dwóch schematów leczenia podtrzymującego w zależności od ich masy ciała – stosowanie małej dawki lub standardowej dawki, w sposób opisany w tabeli 23.

Tabela 23: Schemat leczenia 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 oceny skuteczności

Głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, określona jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10 .

Odsetki przypadków remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 24. Odsetki przypadków zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 24: Badanie dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna z udziałem dzieci i młodzieży – remisja i odpowiedź kliniczna według wskaźnika PCDAI

	Standardowa dawka 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 dotyczące choroby Leśniowskiego-Crohna z udziałem dzieci i młodzieży – zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Standardowa dawka 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p¹
Odstawienie kortykosteroidów	N= 33	N=38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Odstawienie 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 obu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie znaczne zwiększenie (poprawę) wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych.

W obu grupach obserwowano również znaczącą statystycznie i klinicznie poprawę parametrów jakości życia (w tym w badaniu IMPACT III) w stosunku do wartości wyjściowych.

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem, spośród 50 pacjentów nadal uczestniczących w badaniu, 74,0% (37/50) w dalszym ciągu wykazywało stan remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) pacjentów nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg wskaźnika PCDAI.

Wrzodzące 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 wrzodzącym 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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym

adalimumab w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną 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, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w konfirmacyjnej analizie skuteczności.

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności

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

Wskaźniki remisji klinicznej wg 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 wg PMS w 8. tygodniu

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

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

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

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

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej 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 wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania

pozostających w remisy bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab podawany metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (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 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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.

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

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

Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

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

Tabela 28: Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / 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	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

wykazujących odpowiedź wg PMS w 8. tygodniu		
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 (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

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

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

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

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

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

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi 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 wypełnianego przez opiekuna kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI).

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży (uveitis, UV)

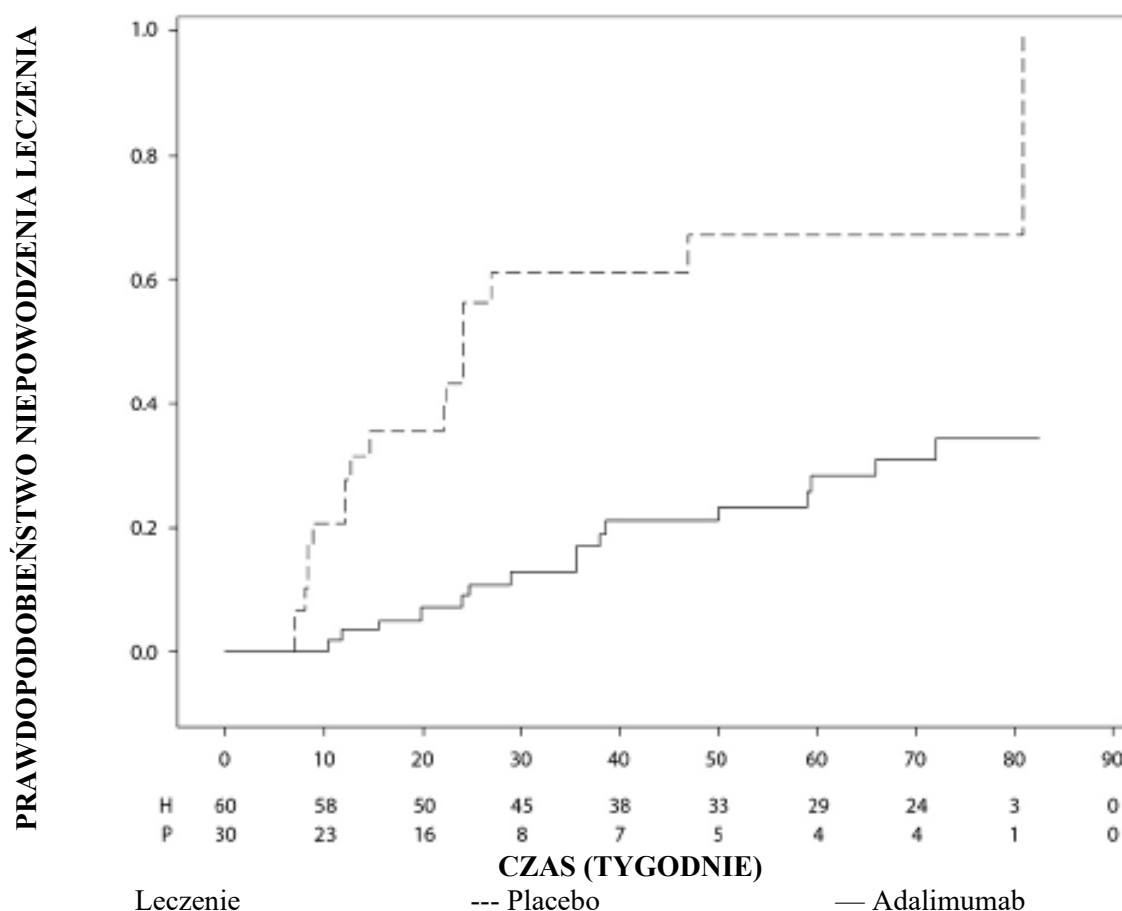
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną z udziałem 90 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS, niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, u których leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni było nieskuteczne. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (przy masie ciała <30 kg) bądź adalimumab w dawce 40 mg (przy masie ciała ≥30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali w punkcie początkowym.

Głównym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były: nasilenie się stanu zapalnego oka lub utrzymujący się brak poprawy, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie produktów leczniczych oraz przerwanie leczenia na dłuższy czas.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu z placebo adalimumab powodował znaczące wydłużenie czasu do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 2, $p < 0,0001$ na podstawie testu logarytmicznego rang). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnia u uczestników badania otrzymujących placebo, natomiast w przypadku uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. Stosowanie adalimumabu powodowało znaczące zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu z placebo, co wykazano na podstawie wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, $HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Rycina 2: Krzywe Kaplana-Meiera oceniające 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/m^2 pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIKS) średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu oraz $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV), gdy jednocześnie stosowano metotreksat.

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

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien, po podaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wynosiło $8,8 \pm 6,6$ µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml, gdy jednocześnie stosowano metotreksat.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom z grupy dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą średnie minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym $\pm$ SD 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 u młodzieży z HS to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ na ekspozycję na adalimumab może wpływać masa ciała, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki 40 mg raz w tygodniu zalecanej dla dorosłych.

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, w okresie indukcji prowadzonym metodą otwartej próby, dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio, w tygodniach 0 i 2., w zależności od masy ciała (punkt odcięcia stanowiła wartość 40 kg). W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące z 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 stężenie adalimumabu uzyskane w 4. tygodniu wynosiło $15,7 \pm 6,6$ 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 przydzielonych im losowo grupach leczenia, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie adalimumabu uzyskane w 52. tygodniu wynosiło $9,5 \pm 5,6$ 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 podawanym co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono częstość podawania dawki ze schematu co drugi tydzień na podawanie raz w tygodniu, średnie ($\pm$ SD) stężenie adalimumabu w 52. tygodniu wynosiło $15,3 \pm 11,4$ 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 z grupy dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka określano, stosując modelowanie populacyjne 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 ścięgniastych). Nie są dostępne informacje o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują na to, że w przypadku nieobecności metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) stwierdzono związek pomiędzy poziomem ekspozycji i odpowiedzią na leczenie pomiędzy stężeniem w osoczu a wskaźnikiem 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 pomiędzy poziomem ekspozycji i odpowiedzią na leczenie pomiędzy stężeniem adalimumabu i skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany”. Odsetki odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany” zwiększały się wraz ze wzrostem stężeń adalimumabu, w obu przypadkach przy zbliżonej 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 po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg, oszacowana na podstawie trzech badań, wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek w zakresie od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do wielkości dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił od 11 do 15 ml/h; objętość dystrybucji (Vss) wynosiła od 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji trwał około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31–96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień dorosłym pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano jednocześnie metotreksatu) oraz od 8 do 9 µg/ml (gdy jednocześnie podawano metotreksat). Po podaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do wielkości dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych po podaniu adalimumabu w dawce 160 mg w tygodniu 0, a następnie w dawce 80 mg w 2. tygodniu, minimalne stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu od 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w okresie od 12. tygodnia do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu od 8 do 10 µg/ml.

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

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (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, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie 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 dawki 40 mg co drugi tydzień, począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu od 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, ChLC lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChLC i WZJG).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyczne uwzględniające dane uzyskane od ponad 1300 pacjentów z 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 znikomy wpływ na klirens adalimumabu. Stwierdzono, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (niezwiązane z przeciwciałami przeciw adalimumabowi) było niższe u pacjentów, u których możliwe było oznaczenie miana przeciwciał przeciwko adalimumabowi.

Upośledzenie czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz wpływ w okresie okołourodzeniowym badano u makaków jawańskich, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9–17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Nie wykonano badań dotyczących działania rakotwórczego adalimumabu ani standardowej oceny szkodliwego działania adalimumabu na płodność i noworodka ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz rozwój przeciwciał neutralizujących u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monosodu glutaminian
Sorbitol (E420)
Metionina
Polisorbat 80
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jednorazowego użycia (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma butylowa pokryta powłoką fluoropolimerową), aluminiową nakładką i zdejmowanym wieczkiem typu flip-off.

Każde pojedyncze opakowanie zawiera 1 fiolkę (0,8 ml jałowego roztworu), 1 pustą jałową strzykawkę, 1 jałową igłę, 1 jałową nasadkę na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Opakowanie zbiorcze zawiera 2 fiolki (2 opakowania z 1 fiolką).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/007

EU/1/18/1319/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

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

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym produkowanym w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda ampułko-strzykawka oraz wstrzykiwacz zawiera 38,2 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty lub lekko opalizujący roztwór, bezbarwny lub o barwie jasnobrązowawo-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Hulio w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

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

Produkt Hulio można stosować w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość progresji uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę funkcjonowania fizycznego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Hulio 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 modyfikujących przebieg choroby (DMARD) okazała się niewystarczająca.

Produkt Hulio można stosować w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub nietolerancję takiego leczenia (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie standardowe jest niewystarczająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, lecz z obiektywnymi objawami stanu zapalnego stwierdzonymi w badaniu metodą rezonansu magnetycznego lub w związku ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nietolerancję tych leków.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których odpowiedź na wcześniej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab powoduje spowolnienie progresji obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz poprawę funkcjonowania fizycznego.

Łuszczyca

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub pacjenci nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (łac. *hidradenitis suppurativa*, HS)

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, łac. *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).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, u których nie wykazano odpowiedzi na pełny

i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym bądź wykazano nietolerancję takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie standardowe, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, na leczenie lekiem z grupy kortykosteroidów i (lub) lekiem immunomodulującym, bądź u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których nie wykazano wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, w tym na kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wykazano u nich nietolerancję takiego leczenia bądź też jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Hulio 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 albo jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży (ang. uveitis, UV)

Produkt Hulio jest wskazany w leczeniu przewlekłego niezakaźnego zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie konwencjonalne, nietolerancję leczenia konwencjonalnego lub u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wykonywania wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Hulio, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Hulio należy zoptymalizować inne jednoczesne stosowane leczenie (np. kortykosteroidami i (lub) środkami immunomodulującymi).

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Hulio dla dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów to 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Hulio należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Hulio można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków przeciwbólowych. Stosowanie 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 nastąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do dawki 40 mg podawanej raz w tygodniu lub 80 mg podawanej co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie rozważyć kontynuowanie terapii.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia.

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania adalimumabu po uprzednim zaprzestaniu leczenia na 70 dni lub dłużej powodowało uzyskanie takiej samej odpowiedzi klinicznej, a profil bezpieczeństwa był podobny, jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe zapalenie stawów

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

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie rozważyć kontynuowanie terapii.

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu Hulio u dorosłych pacjentów to dawka początkowa 80 mg podawana podskórną, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana podskórną co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuację leczenia przez okres dłuższy niż 16 tygodni u pacjenta, u którego nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni u pacjentów, u których nie wykazano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg podawaną co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do dawki 40 mg podawanej co tydzień lub 80 mg podawanej co drugi tydzień. U pacjenta

z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu częstości dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Hulio w zwiększonej dawce (patrz punkt 5.1). Jeśli po zwiększeniu częstości dawkowania uzyska się wystarczającą odpowiedź na leczenie, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuację leczenia przez czas dłuższy niż 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Hulio podając dawkę 40 mg co tydzień lub dawkę 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Hulio w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie dawka 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 dawki 40 mg na dobę lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę) z uwzględnieniem większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Hulio, a przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Hulio. Doświadczenie związane z ponownym podawaniem produktu po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

W przypadku niektórych pacjentów, u których nastąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania produktu Hulio do dawki 40 mg podawanej raz w tygodniu lub dawki 80 mg podawanej co drugi tydzień.

U pacjentów, u których nie wykazano 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 terapii.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecana dawka produktu Hulio w schemacie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego to 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. Tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę). Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

W przypadku niektórych pacjentów, u których nastąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania produktu Hulio do dawki 40 mg podawanej raz w tygodniu lub dawki 80 mg podawanej co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 2–8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem Hulio u pacjentów, u których w tym okresie nie uzyska się odpowiedzi na leczenie.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Hulio u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie produktem Hulio jest ograniczone. Leczenie produktem Hulio można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Hulio dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i zagrożeń związanych z kontynuacją długotrwałego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Upośledzenie czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania adalimumabu w tych grupach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

Zalecaną dawkę produktu Hulio dla pacjentów w wieku od 2 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 1). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1: Dawka produktu Hulio u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

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

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna występuje zazwyczaj w ciągu 12. tygodni leczenia. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie terapii.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów w wieku 6 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 2). Produkt Hulio podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2: Dawka produktu Hulio u pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

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

Stosowania adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 6 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien.

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Stosowanie produktu Hulio u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą plackowatą ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 3). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 3: Dawka produktu Hulio u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą

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

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuacja terapii przez okres dłuższy niż 16 tygodni jest wskazana u pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie.

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

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

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych 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 przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

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

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie produktem Hulio podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie częstości dawkowania do dawki 40 mg podawanej co tydzień lub dawki 80 mg podawanej co drugi tydzień.

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuację leczenia przez czas dłuższy niż 12 tygodni u pacjentów, u których w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu Hulio.

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

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecaną dawkę produktu Hulio dla pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z chorobą Leśniowskiego-Crohna ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 4). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 4: Dawkowanie produktu Hulio 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 konieczność uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być większe, gdy stosuje się większą 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 konieczność uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być większe, gdy stosuje się większą 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 dawki:

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

U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w okresie maksymalnie 12. tygodni należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie terapii.

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

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Hulio 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 Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka produktu Hulio 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 0. tygodniu (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 0. tygodniu (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 Hulio, 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 Hulio u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży (ang. uveitis, UV)

Zalecaną dawkę produktu Hulio u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z zapaleniem błony naczyniowej oka ustala się na podstawie masy ciała pacjenta (tabela 6). Produkt Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Hulio bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

Tabela 6: Dawka produktu Hulio 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 terapię produktem Hulio, jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia można podać dawkę nasycającą wynoszącą 40 mg u pacjentów o masie ciała < 30 kg oraz 80 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania dawki nasycającej produktu Hulio u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

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

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i zagrożeń związanych z kontynuacją długotrwałego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Hulio może być dostępny w innych mocach dawki i (lub) postaciach farmaceutycznych w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Sposób podawania

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

W przypadku pacjentów wymagających stosowania dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg dostępny jest lek w fiolce z przeznaczeniem stosowania u dzieci i młodzieży.

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 do ciężkiej niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja produktu

W celu jak najdokładniejszego ustalenia, jakie biologiczne produkty lecznicze zastosowano, należy czytelnie zanotować nazwę i numer serii podanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF (ang. *tumor necrosis factor*) są bardziej podatni na poważne zakażenia. Upośledzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwoju zakażeń. W związku z tym przed leczeniem, w trakcie leczenia i po zakończeniu terapii adalimumabem pacjentów należy poddawać dokładnej obserwacji pod kątem występowania zakażeń, w tym gruźlicy. Ponieważ eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące, należy kontynuować obserwację pacjenta przez ten okres.

Leczenia produktem Hulio nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. W przypadku pacjentów narażonych na zakażenie prątkiem gruźlicy i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujące endemicznie grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza bądź blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem produktem Hulio (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne*).

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Hulio wystąpi nowe zakażenie, należy dokładnie obserwować i wykonać u nich badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Hulio należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając użycie adalimumabu u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, co obejmuje też jednoczesne stosowanie immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy, spowodowanej zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym lub wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń odnotowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. W związku z zakażeniami zgłaszano przypadki hospitalizacji lub zgonów.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowe zachorowania na gruźlicę. Zgłoszenia obejmowały przypadki gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno zawierać szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami z czynną postacią gruźlicy oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórną próbę tuberkulinową i badanie RTG klatki piersiowej) (zastosowanie mogą mieć lokalne zalecenia). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie przypominającej dla pacjenta”. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów oraz pacjentów z osłabioną odpornością.

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

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć stosunek korzyści do zagrożeń związanych z leczeniem.

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

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

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Hulio 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 u pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów, wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie stosowania adalimumabu ponownie doszło do rozwoju gruźlicy.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów klinicznych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Hulio lub po jego zakończeniu.

Inne zakażenia oportunistyczne

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

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak: gorączka, złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, poty, kaszel, duszność i (lub) nacieki w płucach lub inna

ciężka choroba ogólnoustrojowa ze współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze i natychmiast przerwać podawanie produktu Hulio. U pacjentów tych 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 wirusa HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV) i otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF, w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Należy wykonać u pacjentów badania w kierunku zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV zaleca się konsultację u lekarza specjalizującego się w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem Hulio, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie obserwować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia HBV. Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja zakażenia HBV, należy zaprzestać podawanie produktu Hulio i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz odpowiedniego leczenia podtrzymującego.

Zdarzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, rzadko wiązano z wystąpieniem nowych przypadków lub z nasileniem się istniejących objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, m.in zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie adalimumabu u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub ujawniły się niedawno. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Hulio, jeśli wystąpi którekolwiek z tych zaburzeń. Stwierdzono, że istnieje związek pomiędzy zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Hulio u pacjentów z niezakaźnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka należy wykonać badanie neurologiczne, a także regularnie wykonywać takie badanie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane ze stosowaniem adalimumabu w badaniach klinicznych występowały rzadko. Reakcje alergiczne inne niż ciężkie związane ze stosowaniem adalimumabu obserwowano podczas badań klinicznych niezbyt często. Odnotowano przypadki ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji po podaniu adalimumabu. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja alergiczna należy natychmiast zakończyć podawanie produktu Hulio i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Działanie immunosupresyjne

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących leki z grupy antagonistów TNF zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka, wśród pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Przypadki takie występowały jednak rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów przyjmujących leki z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów charakteryzującym się długotrwałym, wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka rozwoju chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistą TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy zakończonych zgonem wśród dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (w wieku do 22 lat), które leczono antagonistami TNF, w tym adalimumabem (rozpoczęcie leczenia ≤ 18 . roku życia). Chłoniaki stanowiły około połowy przypadków. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadko występujące nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF.

Z danych po wprowadzeniu do obrotu zebrano informacje o rzadko występujących przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zwykle powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych stwierdzonych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych pacjentów dorosłych leczonych jednocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane ze skojarzonym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i adalimumabu. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Hulio należy wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie intensywnym leczeniem immunosupresyjnym oraz pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA (ang. *psoralen + ultraviolet light A*), poddać badaniu na obecność innego niż czerniak raka skóry. Wśród pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, odnotowano również przypadki czerniaka i raka z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu (innego antagonisty TNF) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego odnotowano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, wśród pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami w wywiadzie. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone z powodu nałogowego palenia wyrobów tytoniowych.

Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. W przypadku wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w wywiadzie, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z miejscowymi zaleceniami.

Reakcje hematologiczne

Rzadko odnotowano przypadki pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej, w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenię, leukopenię). Wszystkim pacjentom stosującym adalimumab należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na skazy krwotoczne (takich jak utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Hulio.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokowemu zapaleniu płuc oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym z udziałem 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym podawano adalimumab lub placebo. Nie ma dostępnych danych na temat wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących adalimumab.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem wykonano 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 stosowania 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 dotyczącym innego antagonisty TNF zaobserwowano pogorszenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab również odnotowano przypadki pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność, stosując adalimumabu pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Adalimumab jest przeciwwskazany w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Hulio u pacjentów, u których pojawią się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpi zaostrzenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Hulio może prowadzić do powstania autoprzeciwciał. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Hulio u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny, a wynik oznaczenia przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA będzie dodatni, nie należy kontynuować leczenia produktem Hulio (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Przypadki ciężkich zakażeń obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano jednocześnie anakinrę i etanercept (inny antagonistę TNF), bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze stosowaniem 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 (takimi jak anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który ma zostać poddany zabiegowi chirurgicznemu podczas przyjmowania adalimumabu, należy ściśle obserwować pod kątem rozwoju zakażeń, a w razie konieczności należy podjąć odpowiednie działania. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów przyjmujących 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 na to, że adalimumab nie powoduje nasilenia zwężeń ani nie wpływa na ich powstanie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów w wieku powyżej 65 lat (3,7%) była większa niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (1,5%). Niektóre z zakażeń zakończyły się zgonem. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko rozwoju zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol

Ten produkt zawiera sorbitol (E 420). Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować/otrzymywać tego produktu.

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce wynoszącej 0,8 ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej 40 mg wstępnie napełnionej strzykawce i w każdym wstępnie napełnionym penicie, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie adalimumabu badano w reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów u pacjentów przyjmujących adalimumab w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie metotreksat. Rozwój przeciwciał był większy w przypadku stosowania adalimumabu w monoterapii niż w przypadku stosowania adalimumabu wraz z metotreksatem. Podawanie adalimumabu bez metotreksatu powodowało zwiększony rozwój przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania adalimumabu w skojarzeniu z abataceptem (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Hulio.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych 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 (ChLC) leczonych adalimumabem co najmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Głównym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z ciężką wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z ciężką 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 ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice wyjściowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędnych punktów końcowych: samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, ciężkich 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 dotyczącym toksycznego wpływu na rozwój potomstwa prowadzonym na małpach nie wykazano szkodliwego wpływu na matkę, embriotoksyczności ani działania teratogennego. Nie są dostępne niekliniczne dane dotyczące pourodzeniowej toksyczności adalimumabu (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNF α adalimumab podawany w okresie ciąży może 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 rozwoju zakażenia. U niemowląt narażonych na działanie adalimumabu w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez 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 matki w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku matki w stężeniu od 0,1% do 1% stężenia 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 wyniku tego adalimumab może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak danych przedklinicznych dotyczących wpływu adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Adalimumab oceniano u 9506 pacjentów uczestniczących w trwających 60 miesięcy lub dłużej kluczowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby z grupą kontrolną. 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 związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W kluczowych badaniach z grupą kontrolną uczestniczyło 6089 pacjentów przyjmujących adalimumab i 3801 pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, u których zakończono leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas kluczowych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% u pacjentów przyjmujących adalimumab i 5,4% u pacjentów w grupach kontrolnych.

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

Podczas stosowania adalimumabu odnotowano ciężkie działania niepożądane. 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 wystąpienie zakażeń powodujących zgon i zagrażających życiu (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i wystąpienie różnych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Odnotowano również przypadki ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadko występujące przypadki pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych opracowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli 7 poniżej działania niepożądane

uszeregowano wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: 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 nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. 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 nosa i gardła oraz zapalenie płuc wywołane przez wirus opryszczki)
	często	zakażenia ogólnoustrojowe (w tym posocznica, kandydoza i grypa), zakażenia jelitowe (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 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 mózgowo-rdzeniowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków jelita 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, nowotwór płuca i nowotwór tarczycy), czerniak**
	rzadko	białaczka ¹⁾
	nieznana	wątrobowo-śledzionowy chłoniak z komórek T ¹⁾ , rak z komórek Merkla (neuroendokrynną nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza),

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
		niedokrwistość
	często	leukocytoza, małopłytkowość
	niezbyt często	samoistna plamica małopłytkowa
	rzadko	pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	często	nadwrażliwość, reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
	niezbyt często	sarkoidoza ¹⁾ , zapalenie naczyń krwionośnych
	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	ból głowy
	często	zaburzenia czucia (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
	niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy ¹⁾ , drżenie, neuropatia
	rzadko	stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	często	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów 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, duszność, kaszel

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	zatorowość płucna ¹⁾ , śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy ¹⁾
	rzadko	włóknienie płuc ¹⁾
	bardzo często	ból brzucha, nudności i wymioty
	często	krwotok z przewodu pokarmowego, niestrawność, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, zespół Sjögrena
	niezbyt często	zapalenie trzustki, dysfagia, obrzęk twarzy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	rzadko	perforacja jelita ¹⁾
	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⁾
	nieznana	niewydolność wątroby ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	wysypka (w tym wysypka złuszcząca)
	często	nasilenie lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp) ¹⁾ , pokrzywka, wylew podskórny (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierna potliwość, łysienie ¹⁾ , świąd
	niezbyt często	poty nocne, bliznowacenie
	rzadko	rumień wielopostaciowy ¹⁾ , zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , zapalenie naczyń skóry ¹⁾ , liszajowate zmiany skórne ¹⁾
	nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	często	skurcze mięśni (w tym zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi)
	niezbyt często	rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy
	rzadko	zespół toczniopodobny ¹⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często	upośledzenie czynności nerek, krwiomocz
	niezbyt często	oddawanie moczu w nocy

Układ/narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	bardzo często	reakcja w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	często	ból w klatce piersiowej, obrzęk, gorączka ¹⁾
	niezbyt często	stan zapalny
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), zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	nieznana	zwiększenie masy ciała ²⁾
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często	upośledzenie gojenia ran

* dodatkowe informacje są dostępne w punktach 4.3, 4.4 i 4.8.

** z uwzględnieniem badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby.

¹⁾ z uwzględnieniem danych zgłaszanych spontanicznie.

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 leczonych adalimumabem podawanym 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 podawanym co drugi tydzień był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem dorosłych i dzieci u 12,9% pacjentów leczonych adalimumabem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk) w porównaniu z 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą. Na ogół reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu.

Zakażenia

W kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną z udziałem dorosłych i dzieci wskaźnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok wśród pacjentów leczonych adalimumabem i 1,46 na pacjentorok wśród pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie. Występowały przeważnie takie zakażenia, jak zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo i w grupie kontrolnej leczonej aktywnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną oraz prowadzonych metodą otwartej próby dotyczących stosowania adalimumabu u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży odnotowano przypadki ciężkich zakażeń (w tym zakażeń prowadzących do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z przypadkami gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz inwazyjnych zakażeń oportunistycznych (takich jak rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydiodomykoza, zakażenie *Pneumocystis*, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy wystąpiła podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostrenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano przypadków nowotworów złośliwych u 249 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży po zastosowaniu adalimumabu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien), przy ekspozycji wynoszącej 655,6 pacjentolat. Ponadto nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 192 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży podczas badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, przy ekspozycji wynoszącej 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 77 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie zaobserwowano przypadków rozwoju nowotworów złośliwych u 60 pacjentów, przy ekspozycji wynoszącej 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanej części kluczowych badań klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu u osób dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego 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 z wartością 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) nowotworów złośliwych skóry innych niż czerniak 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 nowotworów złośliwych skóry współczynniki występowania (95% przedział ufności) nowotworów 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.

Rozpatrując łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone ich badania kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 roku, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i nowotwory złośliwe skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, natomiast obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjentolat.

Na podstawie danych zebranych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu w okresie od stycznia 2003 roku do grudnia 2010 roku, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, odnotowany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1000 pacjentolat. Odnotowane spontanicznie współczynniki występowania nowotworów złośliwych 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 informowano o występujących rzadko przypadkach chłoniaka T- komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów biorących udział w badaniach I–V badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał. W tych badaniach klinicznych u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub substancję czynną porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania, stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. Spośród 3441 osób leczonych adalimumabem w ramach wszystkich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, u dwóch pacjentów wystąpiły objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po zakończeniu 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 dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, w których okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,6% pacjentów w grupach kontrolnych.

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w których okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy

wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 0,9% pacjentów w grupach kontrolnych.

W badaniu fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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 ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 osoby wyjściowo otrzymywały jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III dotyczących stosowania adalimumabu u pacjentów z łuszczycą plackowatą, w których okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 1,8% pacjentów w grupach kontrolnych.

W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą nie stwierdzono zwiększenia aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania adalimumabu (dawka początkowa 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 których okres kontrolny trwał od 12 do 16 tygodni, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 0,6% pacjentów w grupach kontrolnych.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania 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 dnia oraz 105,0 dni, odpowiednio, u pacjentów leczonych adalimumabem i pacjentów w grupach kontrolnych, zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x górnej granicy normy wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem oraz u 2,4% pacjentów w grupach kontrolnych.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania 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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N=31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N=32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=30), zwiększenie aktywności ALT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

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

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach z udziałem dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym adalimumabem i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu ze stosowaniem adalimumabu w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie stwierdzono działań toksycznych ograniczających dawkę. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna wynosząca 10 mg/kg mc., czyli 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

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

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego funkcje biologiczne, hamując interakcje TNF z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki.

Ponadto adalimumab moduluje odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w stężeniach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1; wartość IC50 wynosi 0,1–0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obserwowano szybkie zmniejszenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (stężenie białka C-reaktywnego [CRP] i odczyn Biernackiego [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia. 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 zmniejszenie się stężenia 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 stwierdzono zmniejszenie liczby komórek z ekspresją 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 oceniano u ponad 3000 osób we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących stosowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Skuteczność i bezpieczeństwo

stosowania adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. U niektórych pacjentów leczenie trwało do 120 miesięcy.

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

W badaniu RA II oceniano 544 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Pacjentom podawano adalimumab w dawce 20 mg 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. Stosowanie innych leków modyfikujących przebieg choroby było niedozwolone.

W badaniu RA III oceniano 619 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których metotreksat w dawce od 12,5 mg do 25 mg był nieskuteczny, lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu stosowanego w dawce 10 mg raz w tygodniu. W badaniu tym uczestniczyły trzy grupy. Pacjentom w pierwszej grupie podawano raz w tygodniu wstrzyknięcia placebo przez okres 52 tygodni. Pacjenci w drugiej grupie otrzymywali raz w tygodniu adalimumab w dawce 20 mg przez okres 52 tygodni. Pacjenci w trzeciej grupie przyjmowali raz na dwa tygodnie adalimumab w dawce 40 mg oraz placebo we wstrzyknięciach w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia 457 pacjentów włączono do otwartej fazy przedłużenia badania, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg / metotreksat (ang. *methotrexate*, MTX) co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

W badaniu RA IV u 636 pacjentów w wieku ≥ 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania leczenia. Pacjenci wcześniej nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby bądź też mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez okres co najmniej 28 dni. Dotyczyło to takich leków, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjentom losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 40 mg lub placebo stosowane raz na dwa tygodnie przez okres 24 tygodni.

W badaniu RA V oceniano 799 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów we wczesnej postaci (średni czas trwania choroby krótszy niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. W badaniu tym przez 104 tygodnie oceniano skuteczność skojarzonego leczenia adalimumabem podawanym w dawce 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, adalimumabem stosowanym w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii pod kątem łagodzenia objawów klinicznych i szybkości progresji uszkodzeń stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia 497 pacjentów włączono do otwartej fazy przedłużenia badania, w ramach której kontynuowano podawanie adalimumabu w dawce 40 mg co drugi tydzień przez okres maksymalnie 10 lat.

Głównym punktem końcowym w badaniach RA I, II i III oraz drugoplanowym punktem końcowym w badaniu RA IV był procentowy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. lub 26. tygodniu badania. Głównym punktem końcowym w badaniu RA V był procentowy odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ACR 50 w 52. tygodniu badania. Dodatkowym głównym punktem końcowym w badaniach RA III i V było

spowolnienie progresji choroby (stwierdzone w badaniu RTG) oceniane po upływie 52 tygodni. W badaniu RA III pierwszoplanowy punkt końcowy stanowiły również zmiany dotyczące jakości życia.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach RA I, II i III odsetki pacjentów leczonych adalimumabem, u których uzyskano odpowiedzi ACR 20, 50 i 70, były zbliżone. Wyniki uzyskane po stosowaniu dawki 40 mg raz na dwa tygodnie przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetki pacjentów)

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

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

^b adalimumab w dawce 40 mg, podawany co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

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

W badaniach RA I-IV wszystkie indywidualne składowe kryteriów odpowiedzi w skali ACR (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena stopnia aktywności choroby i dolegliwości bólowych według lekarza i według pacjenta, wskaźniki niepełnosprawności [HAQ] oraz wartości CRP [mg/dl]) uległy poprawie wg oceny w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu z parametrami w grupie otrzymującej placebo. W badaniu RA III poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

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

W badaniu RA IV odpowiedź ACR 20 u pacjentów leczonych adalimumabem w połączeniu ze standardową terapią była w sposób statystycznie znamieny większa niż u pacjentów otrzymujących placebo wraz ze standardowym leczeniem (p < 0,001).

W badaniach RA I-IV u pacjentów leczonych adalimumabem uzyskano statystycznie istotne odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu RA V z udziałem pacjentów z wczesną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, rezultatem terapii skojarzonej adalimumabem i metotreksatem, na podstawie oceny w 52. tygodniu, była szybsza i znacząco większa odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR niż w przypadku metotreksatu stosowanego w monoterapii i adalimumabu w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 9).

Tabela 9: Odpowiedzi w skali ACR w badaniu RA V (odsetki 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W prowadzonej metodą otwartej próby fazie kontynuacyjnej badania RA V odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. 170 osób spośród 542 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie kontynuowało to leczenie przez okres 10 lat. Wśród tych osób u 154 pacjentów (90,6%) stwierdzono odpowiedź ACR 20, u 127 pacjentów (74,7%) – odpowiedź ACR 50, a u 102 pacjentów (60,0%) – odpowiedź ACR 70.

W 52. tygodniu u 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, uzyskano stan remisji klinicznej (DAS28 [CRP] <2,6) w porównaniu z 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 ($p < 0,001$) oraz adalimumabu w monoterapii ($p < 0,001$) w zakresie uzyskania małego stopnia aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Odpowiedzi na leczenie w obu grupach z monoterapią były zbliżone ($p = 0,447$). Spośród 342 uczestników badania, którym pierwotnie losowo przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, 171 pacjentów ukończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Wśród tych osób odnotowano 109 (63,7%) przypadków utrzymywania się stanu remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź w ocenie radiologicznej

W badaniu RA III, 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 wyniku oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa TSS (ang. *Total Sharp Score*) i jej składowych, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach u pacjentów leczonych adalimumabem i metotreksatem w skojarzeniu wykazano w badaniu radiologicznym istotnie mniejszą progresję zmian chorobowych niż u pacjentów przyjmujących metotreksat w monoterapii (patrz tabela 10).

W fazie kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby RA III spowolnienie progresji uszkodzeń strukturalnych utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach poddano ocenie radiologicznej 81 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 48 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej wyniku oceny w zmodyfikowanej skali TSS (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach poddano ocenie radiologicznej 79 osób spośród 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem podawanym co drugi tydzień w dawce 40 mg. Wśród tych osób u 40 pacjentów nie wykazano progresji uszkodzeń strukturalnych, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w skali mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 10: Badanie RA III: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w okresie 12 miesięcy

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg co drugi tydzień	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95% przedział ufności ^b)	Wartość p
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Wynik w skali oceny nadżerek	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
Wynik w skali 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 oceny między metotreksatem i adalimumabem.

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpar stawowych

W badaniu RA V strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę wyniku oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 11).

Tabela 11: Badanie RA V: średnie zmiany na podstawie oceny radiologicznej w 52. tygodniu

	MTX 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
Wynik oceny w całkowitej skali Sharpa	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Wynik w skali 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
Wynik w skali 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 w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^b Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania w parach przy użyciu testu U Manna-Whitneya, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia procentowy odsetek pacjentów bez progresji choroby (zmiana wartości wyjściowej oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa $\leq 0,5$) był znacząco większy w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem (odpowiednio, 63,8% i 61,2%) w porównaniu ze stosowaniem 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 prowadzonej metodą otwartej próby kontynuacji badania RA V średnia zmiana wartości wyjściowych oceny w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa w 10. roku wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym pierwotnie przydzielono losowo leczenie, odpowiednio, metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii oraz terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez progresji choroby na podstawie oceny radiologicznej wynosiły odpowiednio, 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i funkcjonowanie fizyczne

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia oraz funkcjonowanie fizyczne oceniano przy użyciu wskaźnika niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech głównych, odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych. Wskaźnik ten stanowił wcześniej określony pierwszoplanowy punkt końcowy oceniany w 52. tygodniu w badaniu RA III. W przypadku wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach w 6. miesiącu wykazano statystycznie znamienne większą poprawę wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu z placebo, a w badaniu RA III ten sam wynik zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja skróconego formularza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF 36) dla wszystkich dawek / schematów dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie znamienne wyniki oceny składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie znamienne wyniki oceny dotyczącej dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg stosowanej co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie stopnia zmęczenia mierzonego w punktacji oceny czynnościowej osób przewlekle chorych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których oceniano ten parametr (badania RA I, III i IV).

W badaniu RA III u większości pacjentów, u których uzyskano poprawę funkcjonowania fizycznego i kontynuowano leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia oceniano do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w tym okresie stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu RA V wskaźnik niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF 36 dotycząca sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii oraz adalimumabu w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa funkcjonowania fizycznego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg oceniano w dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (we wszystkich grupach wskaźnik BASDAI [ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] wynosił 6,3), u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. 79. (20,1%) pacjentom podawano

jednocześnie lek modyfikujący przebieg choroby, a 37. (9,4%) – glikokortykoidy. Po okresie prowadzonym metodą ślepej próby 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., 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako osoby nieodpowiadające na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów wyniki wykazały statystycznie znaczącą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo. Znaczącą odpowiedź na leczenie obserwowano po raz pierwszy w 2. tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (tabela 12).

Tabela 12: Odpowiedzi skuteczności zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych w badaniu kontrolowanym placebo w ZZSK – badanie I

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 wartość $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a oceny dotyczące zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

^b wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

W 12. tygodniu u pacjentów leczonych adalimumabem stwierdzono znacząco większą poprawę, utrzymującą się aż do 24. tygodnia włącznie, na podstawie wyników oceny wg kwestionariuszy SF-36 oraz ASQoL (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobne tendencje (nie wszystkie w sposób statystycznie znamienne) stwierdzono w mniejszym badaniu klinicznym II w ZZSK prowadzonym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyło 82 dorosłych pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznym z podwójnie ślepa próbą z udziałem pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych. Badanie nr-axSpA II było badaniem z udziałem pacjentów z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy zakończyli leczenie po osiągnięciu remisji podczas leczenia adalimumabem w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby.

Badanie nr-axSpA I

W trwającym 12 tygodni badaniu nr-axSpA I, będącym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym z podwójnie ślepa próbą, oceniano stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień u 185. pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (ze średnim wyjściowym wskaźnikiem BASDAI [ang. *Batch Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] wynoszącym 6,4 u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 6,5 u pacjentów otrzymujących placebo), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej 1 lekiem NLPZ lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

Trzydziestu trzech (18%) pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów – lekami z grupy NLPZ. Po fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartą, podczas której pacjenci otrzymywali podskórnie adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie znamienne poprawę przedmiotowych i podmiotowych objawów aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (tabela 13).

Tabela 13: Odpowiedzi skuteczności leczenia w badaniu nr-axSpA I kontrolowanym placebo

Metoda podwójnie ślepej próby Odpowiedź po 12 tygodniach	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASDAS: częściowa remisja	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS: nieaktywna postać choroby	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4.7***
SPARCC ^h Badanie MRI: stawy krzyżowo-biodrowe ^{d,i}	-0,6	-3.2**
SPARCC Badanie MRI kręgosłupa ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ocena wg *spondyloarthritis international society*

^b wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

^c wynik oceny w skali *ankylosing spondylitis disease activity*

^d średnia zmiana w stosunku do punktu wyjścia

^e n=91 placebo; n=87 adalimumab

^f białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości (mg/l)

^g n=73 placebo; n=70 adalimumab

^h wg *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

ⁱ n=84 placebo i adalimumab

^j n=82 placebo; n=85 adalimumab

***, **, * różnica statystycznie znamienne (p), odpowiednio, <0,001, <0,01 i <0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby poprawa w odniesieniu do objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie stanu zapalnego

Znacząca poprawa objawów stanu zapalnego, mierzona stężeniem CRP o wysokiej czułości i w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio, 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i funkcjonowanie fizyczne

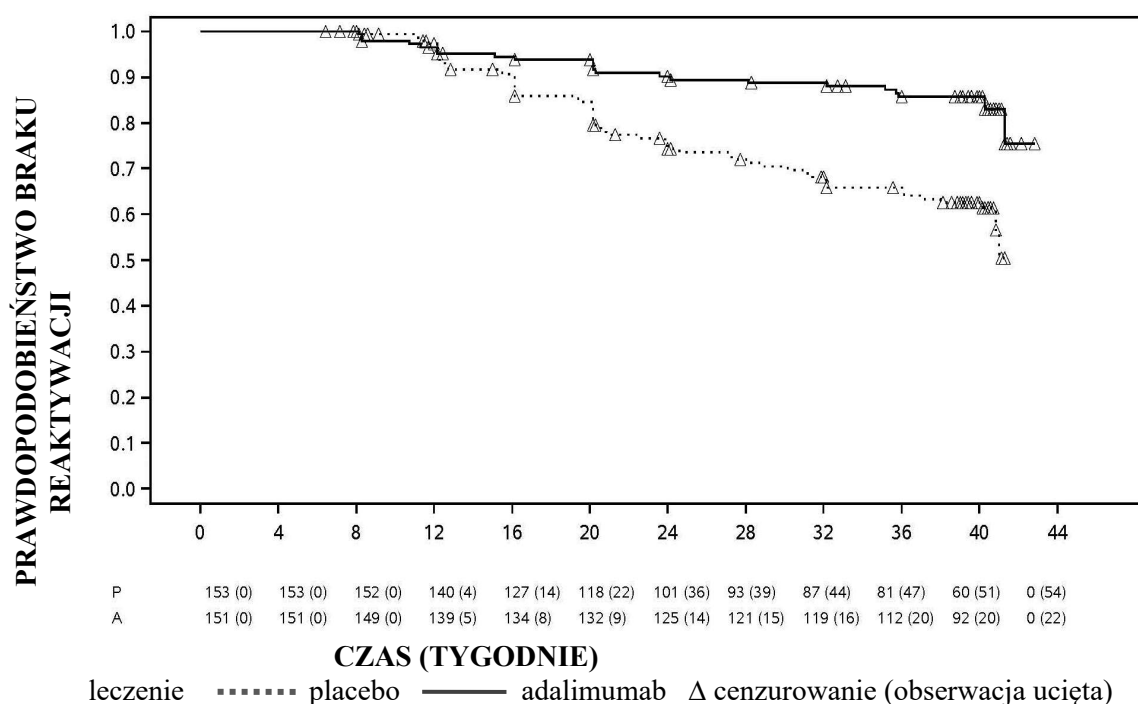
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano przy użyciu kwestionariuszy HAQ-S (ang. *Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies* – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu z placebo stosowanie adalimumabu wykazało znacząco większą poprawę w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Score*, PCS) kwestionariusza SF-36, w okresie od punktu wyjścia do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i funkcjonowania fizycznego utrzymywała się w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby do 156. tygodnia włącznie.

Badanie nr-axSpA II

673. pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby nr-axSpA II, podczas którego otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni. Pacjenci ci mieli także obiektywne dowody zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu MRI 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 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 ratującym przez co najmniej 12 tygodni.

Głównym 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



Uwaga: P = placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = adalimumab [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

Spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wykluczonej z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, 65. ukończyło 12 tygodni leczenia ratującego 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 znamienne statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do badania wykluczenia z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (tabela 14).

Tabela 14: Odpowiedzi skuteczności leczenia w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

Podwójnie ślepa próba Odpowiedź 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 zeszytywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *assessments of spondyloarthritis international society*)

^b wartość wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby, w której pacjenci mieli aktywną chorobę.

^c ASDAS = skala aktywności w zeszytywniającym 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 znamienna (p) odpowiednio, < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego badano stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo - badaniach ŁZS I i II. W badaniu ŁZS I, trwającym 24 tygodnie, leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów (około 50% z nich przyjmowało metotreksat), u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. W badaniu ŁZS II, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, u których wykazano niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obu badań 383 pacjentów włączono do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym adalimumab w dawce 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczykową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na niewielką liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 15: Odpowiedź w skali ACR w badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów (odsetki pacjentów)

	Badanie ŁZS I		Badanie ŁZS II	
Odpowiedź	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	Nie dotyczy	Nie dotyczy
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	Nie dotyczy	Nie dotyczy
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*** $p < 0,001$ dla wszystkich porównań adalimumabu z placebo.

* $p < 0,05$ dla wszystkich porównań adalimumabu z placebo.

W badaniu ŁZS I odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku jednoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia.

W badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

W badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów oceniano zmiany radiologiczne. Radiogramy dłoni, nadgarstków i stóp wykonano w punkcie początkowym i po upływie 24 tygodni okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci przyjmowali adalimumab lub placebo, a także po upływie 48 tygodni, gdy wszyscy pacjenci stosowali adalimumab metodą otwartej próby. Wykorzystano zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (mTSS), która uwzględnia ocenę stawów międzypaliczkowych dalszych (tj. nie jest ona identyczna ze skalą TSS stosowaną w reumatoidalnym zapaleniu stawów).

Leczenie adalimumabem wiązało się z zahamowaniem tempa progresji procesu niszczenia stawów obwodowych w porównaniu z placebo, co ustalono na podstawie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniku uzyskanego w skali mTSS (wartość średnia $\pm$ SD) wynoszącej $0,8 \pm 2,5$ punktu w grupie placebo (po 24 tygodniach) w porównaniu z $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) punktu w grupie stosującej adalimumab (po 48 tygodniach).

Wśród przyjmujących adalimumab osób, u których po upływie 48 tygodni nie stwierdzono progresji zmian radiologicznych w stosunku do punktu wyjścia ($n = 102$), u 84% pacjentów w całym okresie 144 tygodni leczenia nadal nie obserwowano progresji zmian radiologicznych.

W 24. tygodniu u pacjentów leczonych adalimumabem wykazano znamiennej statystycznie poprawę funkcjonowania fizycznego, ocenianą przy użyciu kwestionariuszy HAQ i DF-36 (ang. *Short Form Health Survey*). Poprawa funkcjonowania fizycznego utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczyką plackowatą (zmiany chorobowe obejmujące $\geq 10\%$ powierzchni ciała oraz wskaźnik PASI ≥ 12 lub ≥ 10), którzy kwalifikowali się do leczenia układowego lub fototerapii w ramach badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją. 73% pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II dotyczących łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu układowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczyką plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze współistniejącą łuszczyką dłoni i (lub) stóp, którzy kwalifikowali się do leczenia układowego w ramach randomizowanego badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (badanie III dotyczące łuszczycy).

W badaniu I (REVEAL) dotyczącym łuszczycy oceniano 1212 pacjentów w ramach trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej), przystępowali do okresu B prowadzonego metodą otwartą i otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg 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 ramach okresu A, podczas okresu 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 wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA (ang. *Physician's Global Assessment*, PGA) wahał się od „umiarkowanych” (53% uczestników), poprzez „ciężkie” (41%), do „bardzo ciężkich” (6%).

W badaniu II dotyczącym łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu wobec metotreksatu i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo; metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia w taki sposób, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg; lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień przez 16 tygodni. Nie są dostępne dane porównujące stosowanie adalimumabu i MTX przez okres dłuższy niż 16 tygodni terapii. W przypadku pacjentów przyjmujących MTX, u których w 8. i (lub) 12. tygodniu uzyskano odpowiedź co najmniej PASI 50, nie kontynuowano zwiększania dawki. We wszystkich leczonych grupach średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowy wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA wahał się od „łagodnych” (<1%), poprzez „umiarkowane” (48%), do „ciężkich” (46%) lub „bardzo ciężkich” (6%).

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

W badaniach I i II dotyczących łuszczycy głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 16. tygodniu uzyskano odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz tabele 16 i 17).

Tabela 16: Badanie I dotyczące łuszczycy (REVEAL): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

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

^a Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany względem ośrodków.

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

Tabela 17: Badanie II dotyczące łuszczycy (CHAMPION): wyniki oceny skuteczności po 16. tygodniach

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

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

^b p<0,001; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

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

^d p<0,05; adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I dotyczącym łuszczycy u 28% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 i którzy zostali w 33. tygodniu powtórnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo, w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem (p <0,001), wystąpiła „utrata dostatecznej odpowiedzi na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, której wynikiem była odpowiedź < PASI 50 względem wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Wśród pacjentów, którzy utracili dostateczną odpowiedź na leczenie po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, u 38% (25/66) i 55% (36/66) osób ponownie uzyskano odpowiedź PASI 75 po, odpowiednio, 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, u których w 16. i 33. tygodniu wykazano odpowiedź PASI 75, otrzymywało adalimumab przez 52 tygodnie w ramach badania I dotyczącego łuszczycy, a następnie kontynuowało leczenie adalimumabem w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni), odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik oceny zmian chorobowych w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wynosiły, odpowiednio, 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za osoby nieodpowiadające na leczenie uznano wszystkich pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia bądź też u których zwiększono dawkę, wykazała odsetki odpowiedzi PASI 75 i wynik w skali PGA określany jako „brak zmian” lub „minimalne zmiany” wśród tych pacjentów wynoszące, odpowiednio, 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów wykazujących trwałą odpowiedź na leczenie dokonano oceny w okresie odstawienia leczenia oraz po wznowieniu terapii w ramach badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby. W okresie odstawienia leczenia objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu (zmniejszenie wyniku oceny w skali PGA do „umiarkowanych zmian” lub jeszcze bardziej nasilonych) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów w okresie odstawienia leczenia nie nastąpił pełny nawrót objawów choroby. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia odpowiedź w postaci wyniku oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” uzyskano łącznie u 76,5% (218 z 285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego, czy doszło do nawrotu objawów w okresie odstawienia leczenia (69,1% [123 ze 178] pacjentów, u których w okresie odstawienia leczenia doszło do nawrotu objawów choroby, i 88,8% [95 ze 107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu objawów). Profile bezpieczeństwa obserwowane w okresie powtórnego leczenia i w okresie przed odstawieniem leczenia były zbliżone.

W 16. tygodniu wykazano znaczącą poprawę wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa łącznego wyniku oceny składowych dotyczących funkcjonowania w sferze fizycznej i psychicznej kwestionariusza SF-36 była również znacząca w porównaniu z placebo.

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

W badaniu III dotyczącym łuszczycy (REACH) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu w porównaniu z placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu u statystycznie znacząco większego odsetka pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab, uzyskano wynik oceny w skali PGA w postaci „brak zmian” lub „prawie całkowity brak zmian” w przypadku objawów występujących na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio, 30,6% w porównaniu z 4,3% [$P=0,014$]).

W badaniu IV dotyczącym łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania adalimumabu i 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. Kolejną fazą było leczenie adalimumabem metodą otwartej próby przez dodatkowych 26 tygodni. W ocenie łuszczycy paznokci stosowano wskaźnik mNAPSI (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), PGA-F (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) oraz NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) (patrz tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci o zmianach obejmujących różne powierzchnie skóry ($\geq 10\%$ [60% pacjentów] oraz $< 10\%$ i $\geq 5\%$ [40% pacjentów]) wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18: Badanie IV dotyczące łuszczycy: wyniki oceny skuteczności po 16, 26 i 52 tygodniach

Punkt końcowy	Po 16 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 26 tygodniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo		Po 52 tygodniach metodą otwartej próby
	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=109	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: brak zmian / minimalne zmiany oraz co najmniej 2-stopniowa poprawa (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentowa zmiana całkowitego wskaźnika NAPSI w ocenie paznokci	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

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

W 26. tygodniu u pacjentów leczonych adalimumabem wykazano statystycznie znaczącą poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu oceniano w ramach randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których występował brak tolerancji, istniały przeciwwskazania lub też wykazano niedostateczną odpowiedź ogólnoustrojową na antybiotykoterapię trwającą co najmniej 3 miesiące. U pacjentów uczestniczących w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z obecnością co najmniej 3 ropni lub guzków zapalnych.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w ramach 2 okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 160 mg w tygodniu 0, w dawce 80 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce 40 mg raz w tygodniu, począwszy od 4. tygodnia aż do 11. tygodnia. W czasie trwania badania niedozwolone było jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjentów, którzy w okresie A otrzymywali adalimumab, w ramach okresu B ponownie losowo przydzielono 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). Pacjentom, którym w okresie A losowo przydzielono stosowanie placebo, w ramach okresu B przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w ramach 2 okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 160 mg w tygodniu 0, w dawce 80 mg w 2. tygodniu, a następnie w dawce 40 mg raz w tygodniu, począwszy od 4. tygodnia aż do 11. tygodnia. W czasie trwania badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w momencie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjentów, którzy w okresie A otrzymywali adalimumab, w ramach okresu B ponownie losowo przydzielono 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). Pacjentom, którym w okresie A losowo przydzielono stosowanie placebo, w ramach okresu B również przydzielono placebo.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby, w którym podawano adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień. Średnie narażenie w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiło 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci codziennie stosowali przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i sącących przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej HiSCR (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych bez zwiększenia liczby ropni i liczby sącących przetok w porównaniu z punktem wyjścia). Zmniejszenie nasilenia skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS oceniano, stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, u których w chwili przystąpienia do badania wynik oceny wyjściowej wynosił co najmniej 3 punkty w 11-punktowej skali.

W 12. tygodniu odpowiedź HiSCR uzyskano u znacząco większego odsetka pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W 12. tygodniu u znacząco większego odsetka uczestników badania HS-II wykazano klinicznie istotne złagodzenie skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS (patrz tabela 19). W trakcie początkowych 12 tygodni leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem występowało znacząco zmniejszone ryzyko nasilenia objawów choroby.

Tabela 19: Badania HS I i II: wyniki oceny skuteczności po 12 tygodniach

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg raz na tydzień
Odpowiedź HiSCR (<i>Hidradenitis suppurativa clinical response</i>) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
≥ 30% złagodzenie skórnych dolegliwości bólowych ^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 z placebo

^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Spośród pacjentów z początkowym wynikiem oceny stopnia nasilenia skórnych dolegliwości bólowych związanych z HS wynoszącym > 3 punkty w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = brak dolegliwości bólowych; 10 = najsilniejszy wyobrażalny ból.

Leczenie adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz na tydzień powodowało znaczące zmniejszenie ryzyka nasilenia się ropni i sącących przetok. U około dwukrotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach trwania badań HS-I i HS-II, w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej adalimumab, wystąpiło nasilenie się ropni (odpowiednio, 23,0% w stosunku do 11,4%) i sącących przetok (odpowiednio, 30,0% w stosunku do 13,9%).

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do punktu wyjścia dotyczącą jakości życia związanej ze stanem zdrowia pod kątem objawów skórnych, mierzonej wskaźnikiem DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*; badania HS-I i HS-II); ogólnego stopnia zadowolenia pacjenta z leczenia farmakologicznego ocenianego na podstawie kwestionariusza TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*; badania HS-I i HS-II) oraz stanu zdrowia

w aspekcie fizycznym ocenianego na podstawie łącznego wyniku oceny składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz na tydzień, stwierdzoną w 12. tygodniu, odsetek odpowiedzi HiSCR w 36. tygodniu był większy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu, niż u pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do schematu raz na dwa tygodnie lub u których zaprzestano leczenia (patrz tabela 20).

Tabela 20: Odsetek pacjentów^a uzyskujących odpowiedź HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu.

	Placebo (zaprzestanie leczenia) N = 73	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień N = 70	Adalimumab w dawce 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 z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem w dawce 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

^b Pacjenci spełniający określone w protokole kryteria utraty odpowiedzi na leczenie lub nieuzyskujący poprawy musieli przerwać udział w badaniach i byli klasyfikowani jako osoby nieodpowiadające na leczenie.

Wśród pacjentów, u których wykazano co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i którym w sposób ciągły podawano adalimumab raz w tygodniu, odsetek odpowiedzi HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu – 65,1%. W trakcie dłuższego leczenia adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz na tydzień przez 96 tygodni nie zidentyfikowano nowych informacji o bezpieczeństwie.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia adalimumabem w 12. tygodniu w badaniach HS-I i HS-II, odsetek odpowiedzi HiSCR w okresie 12 tygodni po powtórным włączeniu adalimumabu w dawce 40 mg podawanej raz w tygodniu powrócił do poziomu zbliżonego do wartości odnotowanej przed zaprzestaniem leczenia (56,0%).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] o wartości ≥ 220 i ≤ 450) w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów oraz leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych produktów leczniczych.

W dwóch badaniach dotyczących choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oceniano indukcję remisji klinicznej (określanej jako wartość wskaźnika CDAI < 150): w badaniu ChLC I (CLASSIC) i badaniu ChLC II (GAIN). W badaniu ChLC I losowo przydzielono 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniu 0 i 2. tygodniu; adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0 i w dawce 80 mg w 2. tygodniu; adalimumab w dawce 80 mg w tygodniu 0 i w dawce 40 mg w 2. tygodniu; oraz adalimumab w dawce 40 mg w tygodniu 0 i w dawce 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu ChLC II losowo przydzielono 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub nie tolerowali infliksymabu, do grupy przyjmującej adalimumab w dawce 160 mg w tygodniu 0 i w dawce 80 mg w 2. tygodniu, lub do grupy otrzymującej placebo w tygodniu 0 i w 2. tygodniu. Osoby, które

pierwotnie nie odpowiadały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu ChLC III (CHARM) oceniano stopień utrzymywania się remisji klinicznej. W ramach tego badania 854 pacjentów otrzymywało metodą otwartej próby dawkę 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentom losowo przydzielono dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień, dawkę 40 mg podawaną raz na tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, u których w 4. tygodniu stwierdzono odpowiedź kliniczną (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) poddano stratyfikacji, a ich dane oraz dane osób niewykazujących odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu analizowano osobno. Po upływie 8 tygodni dozwolone było stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu.

Odsetki przypadków indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach ChLC I i II przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21: Indukcja remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej nieleczeni infliksymabem			Badanie ChLC I: pacjenci wcześniej leczeni 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 porównania parami odsetków dotyczących adalimumabu w stosunku do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Przed upływem 8 tygodni zaobserwowano zbliżone wskaźniki 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 ChLC III w 4. tygodniu odpowiedź kliniczną stwierdzono u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Wśród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu, u 48% osób stosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki przypadków utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 22.

Wskaźniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio stosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu stwierdzono, że liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyły się w sposób statystycznie znamieny w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo.

Tabela 22: Utrzymywanie się remisji i odpowiedzi klinicznej (odsetki pacjentów)

	Placebo	Adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień	Adalimumab w dawce 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 stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dnia	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 stanie remisji bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dnia	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Wśród pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% osób otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem adalimumabu w porównaniu z 30% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, u których nie wykazano odpowiedzi na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia przez okres dłuższy niż 12 tygodni nie powodowała znacząco większej odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 uczestników badania ChLC I oraz 272/777 uczestników badań ChLC II i III poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata leczenia adalimumabem metodą otwartej próby. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano u, odpowiednio, 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach ChLC I i II statystycznie znamienne poprawę całkowitej oceny według swoistego dla choroby kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) uzyskano w 4. tygodniu w przypadku pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu ChLC III w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z kryterium obrazu endoskopowego 2–3 punktów) w badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, kontrolowanych placebo.

W badaniu WZJG I 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2., 160 mg produktu Hulo 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 obu grupach, w których stosowano adalimumab, otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowaną jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali >1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu WZJG II 248 pacjentów otrzymywało dawkę 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, natomiast 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 znacznie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w badaniu WZJG I (odpowiednio, 18% w stosunku do 9%, $p=0,031$) oraz w badaniu WZJG II (odpowiednio, 17% w stosunku do 9, $p=0,019$). W badaniu WZJG II spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W tabeli 23 przedstawiono wyniki całej populacji badania WZJG II.

Tabela 23: Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu WZJG II (odsetki pacjentów)

	Placebo	Adalimumab w dawce 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 bez przyjmowania steroidów przez ≥ 90 dni	6% (N=140)	13%* (N=150)
8. i 52. tydzień		
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 oceny punktowej w podskali >1
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu z wartością wyjściową, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i $\geq 30\%$ oraz zmniejszenie w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. *rectal bleeding subscore*, RBS] o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;

* wartość $p < 0,05$ dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków

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

^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%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Okolo 40% pacjentów w badaniu WZJG II było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu z pacjentami uprzednio nieleczonymi antagonistą TNF. W 52. tygodniu wśród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF uzyskano stan remisji u 3% pacjentów otrzymujących placebo i u 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań WZJG I i II mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem 75% pacjentów (301/402) pozostawało w stanie remisji ocenianym za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52 tygodni prowadzenia badań klinicznych WZJG I i II w grupie leczonej adalimumabem obserwowano mniejsze współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Liczba przypadków hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok w stosunku do 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok w stosunku do 0,22 na pacjentorok.

Jakość życia

W badaniu WZJG II leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg kwestionariusza IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia błony naczyniowej odcinka przedniego, oceniano w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień. 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). Przez 2 tygodnie przed przystąpieniem do badania wszyscy pacjenci otrzymywali 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 punkcie początkowym 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 obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano, stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zmian zapalnych siatkówki oraz naczyńki i (lub) zmian zapalnych naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej, stopnia zmętnienia ciała szklistego i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku.

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 po 78. tygodniu, dopóki adalimumab był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obu badań wykazały statystycznie znaczne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz

tabela 24). W obu badaniach wykazano wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek przypadków niepowodzenia leczenia w stosunku 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 leczenia (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						
Analiza pierwotna (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						
Analiza pierwotna (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

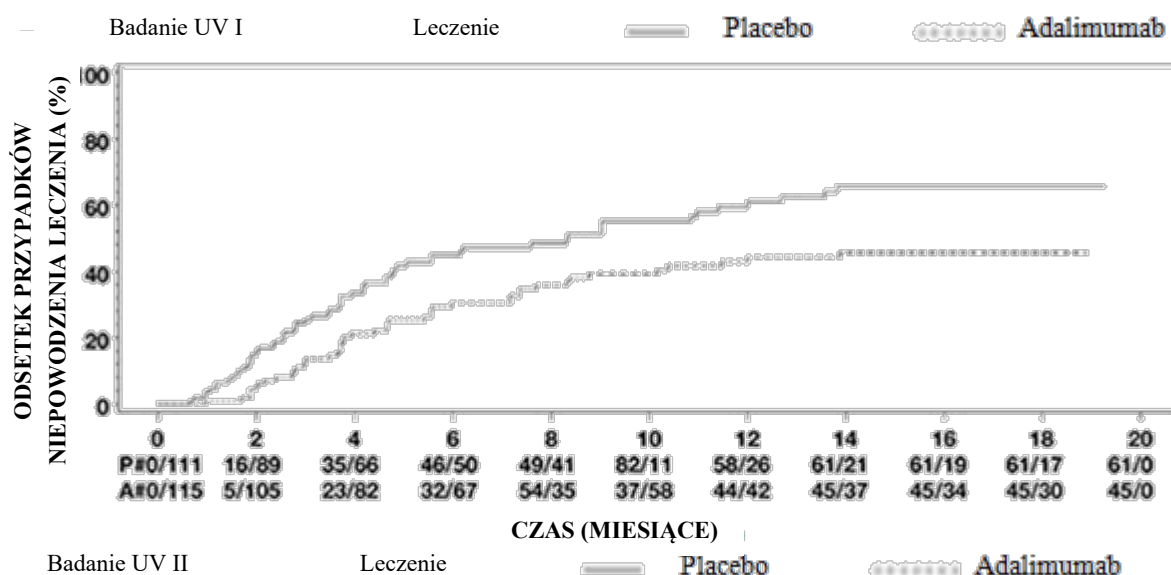
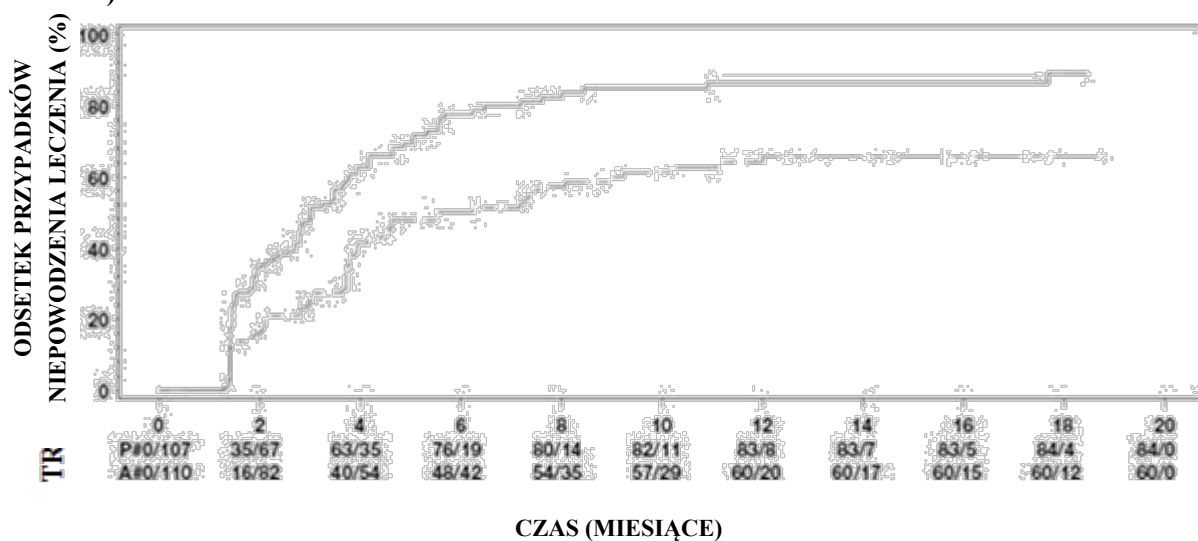
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) bądź w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. W przypadku pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

^a Wartość HR dla adalimumabu w stosunku do placebo na podstawie regresji hazardu proporcjonalnego z leczeniem jako czynnikiem.

^b Wartość p dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu logarytmicznego rang.

^c NE = niemożliwe 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 lub po 2. tygodniu (badanie II)



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 stosunku do placebo zaobserwowano dla każdego ze składowych niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, natomiast w przypadku pozostałych składowych dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Wśród 424 uczestników długoterminowego badania kontynuacyjnego bez grupy kontrolnej, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, w przypadku 60 uczestników stwierdzono brak spełnienia kryteriów badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu wtórnych powikłań retinopatii cukrzycowej, operacji zaćmy lub wtręktomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie dotyczącej skuteczności. Wśród 364 pozostałych pacjentów 269 możliwych do oceny osób (74%) otrzymało w fazie otwartej próby leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%) pacjentów stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych; stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$; stopień zmętnienia ciała szklanego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę, a u 178 (66,2%) osób stwierdzono brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu najlepsza skorygowana ostrość wzroku uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie < 5 liter) w przypadku 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. W sumie spośród pacjentów, którzy przed 78. tygodniem przerwali udział w badaniu, 18% osób przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% pacjentów – z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

Zgłaszane przez pacjentów efekty leczenia dotyczące funkcjonowania związanego ze wzrokiem oceniano w obu badaniach klinicznych za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie znaczącymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do blizy i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane ze wzrokiem nie przemawiały liczbowo na korzyść adalimumabu w przypadku widzenia barwnego w badaniu UV I oraz widzenia barwnego, widzenia obwodowego i widzenia do blizy w badaniu UV II.

Immunogenność

W trakcie leczenia adalimumabem może dojść do rozwoju przeciwciał przeciwko adalimumabowi. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji pomiędzy 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).

Badanie pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego, badania klinicznego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby przeprowadzono stratyfikację pacjentów do dwóch grup: grupy leczonej metotreksatem (MTX) lub grupy nieleczonej MTX. Pacjenci w grupie nieleczonej MTX nigdy nie byli leczeni MTX lub też zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego adalimumabu. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon ($\leq 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. co drugi tydzień przez 16 tygodni. Rozkład pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby, przedstawiono w tabeli 25.

Tabela 25: Rozkład pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu otrzymywanej w fazie wstępnej prowadzonej metodą otwartej próby

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

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji do fazy podwójnie ślepej próby i otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub placebo co drugi tydzień przez dodatkowe 32 tygodnie lub do momentu zaostrenia choroby. Kryteria zaostrenia choroby określono jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, obecność ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów oraz poprawę o $> 30\%$ nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie nasilenia objawów choroby pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby.

Tabela 26: Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu MIZS

Grupa	MTX		Bez MTX	
Faza				
Faza wstępna otwarta: 16 tygodni				
Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Wyniki dotyczące oceny skuteczności				
Faza z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby: 32 tygodnie	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Przypadki nasilenia objawów choroby pod koniec 32. tygodnia ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do nasilenia objawów choroby	>32 tygodnie	20 tygodni	>32 tygodnie	14 tygodni

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Wśród osób, u których uzyskano odpowiedź 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 kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej od 4 do 12 lat w punkcie początkowym oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej od 13 do 17 lat w punkcie początkowym) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół odpowiedzi na leczenie były lepsze i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono rozwój przeciwciał podczas stosowania w skojarzeniu adalimumabu i MTX w porównaniu z adalimumabem w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki, zaleca się stosowanie adalimumabu w skojarzeniu

z MTX lub stosowanie leku w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

Badanie pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby u 32 dzieci (w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych, o masie ciała < 15 kg) z umiarkowanym lub ciężkim czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 20 mg/m² pc. co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a w przypadku mniejszej liczby informowano o stosowaniu kortykosteroidów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

W 12. i 24. tygodniu odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła, odpowiednio, 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. Odsetki uczestników badania, u których uzyskano odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosiły odpowiednio, 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród osób, które odpowiedziały na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 spośród 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się przez okres do 60 tygodni fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby u pacjentów, którzy przez cały ten okres otrzymywali adalimumab. Ogółem 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą u 46 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) chorujących na zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych o umiarkowanym nasileniu. Pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 12 tygodni. Po fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartą, podczas której pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce od 24 do maksymalnie 40 mg/m² pc. we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Głównym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby objętych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból lub tkliwość) w okresie od punktu wyjścia do 12. tygodnia, która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej: -88,9%) w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z wartością -11,6% (mediana zmiany procentowej: -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby objętych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie badania prowadzonej metodą otwartą do 156. tygodnia w przypadku 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej adalimumab, którzy kontynuowali udział w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugoplanowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów, liczba obrzękniętych stawów oraz odpowiedź 50 i 70 według pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną u 114 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej (wynik w skali ≥ 4 ; lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała; lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo grubymi zmianami lub wskaźnik PASI ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnymi klinicznie zmianami chorobowymi skóry twarzy, genitaliów, dłoni/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 w dawce 0,1–0,4 mg/kg mc. raz w tygodniu (maksymalnie 25 mg). W 16. tygodniu odpowiedź na leczenie świadcząca o skuteczności (np. PASI 75) wykazano u większej liczby pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc., niż u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

Tabela 27: Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży: wyniki oceny 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: brak zmian / minimalne zmiany ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotreksat

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

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

U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź PASI 75 oraz wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany”, zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i byli oni obserwowani pod kątem braku kontroli choroby (tzn. pogorszenia wyniku oceny w skali PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów tych powtórnie poddano leczeniu adalimumabem w dawce 0,8 mg/kg mc. podawanej co drugi tydzień przez kolejnych 16 tygodni. Podczas powtórnej terapii stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi na leczenie, jak w poprzednim okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby: odpowiedź PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i wynik oceny w skali PGA „brak zmian” lub „minimalne zmiany” u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby odpowiedzi PASI 75 oraz wynik „brak zmian” lub „minimalne zmiany” w skali PGA utrzymywały się przez (maksymalnie) dodatkowe 52 tygodnie i nie odnotowano nowych informacji o bezpieczeństwie stosowania.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS) u młodzieży

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania 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 adalimumabu są zasadniczo zbliżone do parametrów stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w grupie 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 oraz młodzieży (patrz punkt 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Stosowanie adalimumabu oceniano w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, 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 w wieku pomiędzy 6. a 17. (włącznie) rokiem życia z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, określonym na podstawie wskaźnika PCDAI (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) o wartości > 30. U pacjentów wcześniej stosowane w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna standardowe leczenie (w tym lek z grupy kortykosteroidów lub lek immunomodulujący) musiało zakończyć się niepowodzeniem. Ponadto należało wykazać brak odpowiedzi na leczenie infliksymabem lub nietolerancję infliksymabu we wcześniejszym okresie.

U wszystkich pacjentów stosowano leczenie indukcyjne metodą otwartej próby w dawce ustalonej na podstawie masy ciała w punkcie początkowym: 160 mg w tygodniu 0. i 80 mg w 2. tygodniu w przypadku pacjentów o masie ciała wynoszącej ≥ 40 kg oraz odpowiednio, 80 mg i 40 mg w przypadku pacjentów o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu pacjentom losowo przydzielono, w stosunku liczbowym 1:1, jeden z dwóch schematów leczenia podtrzymującego w zależności od ich masy ciała – stosowanie małej dawki lub standardowej dawki, w sposób opisany w tabeli 28.

Tabela 28: Schemat leczenia 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 oceny skuteczności

Głównym punktem końcowym była remisja kliniczna w 26. tygodniu, określona jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10 .

Odsetki przypadków remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w tabeli 29. Odsetki przypadków zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 30.

Tabela 29: Badanie ChLC z udziałem dzieci i młodzieży – remisja i odpowiedź kliniczna według wskaźnika PCDAI

	Standardowa dawka 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 ChLC z udziałem dzieci i młodzieży – zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Standardowa dawka 40/20 mg co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień	Wartość p ¹
Odstawienie kortykosteroidów	N= 33	N=38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420

Odstawienie 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 obu leczonych grupach w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie znaczne zwiększenie (poprawę) wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu w stosunku do wartości wyjściowych.

W obu grupach obserwowano również znaczącą statystycznie i klinicznie poprawę parametrów jakości życia (w tym w badaniu IMPACT III) w stosunku do wartości wyjściowych.

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem spośród 50 pacjentów nadal uczestniczących w badaniu, 74,0% (37/50) w dalszym ciągu wykazywało stan remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) pacjentów nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg 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 stopnione 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 (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym adalimumab w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną 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, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w confirmacyjnej analizie skuteczności.

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

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

Wyniki dotyczące skuteczności

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

Wskaźniki remisji klinicznej wg PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego adalimumabem podawanego metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w Tabeli 31.

Tabela 31: Remisja kliniczna wg PMS w 8. tygodniu

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

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

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

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

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej 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 wg FMS (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab podawany metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (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 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 (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. ^b Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień. ^c U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia do badania. Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.		

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (tabela 33).

Tabela 33: Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI

	8. tydzień	
	Adalimumab^a maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / 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 w PMS w 8. tygodniu	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i adalimumab w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.		

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

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

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

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

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

Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi 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 wypełnianego przez opiekuna kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI).

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży (ang. *uveitis*, UV)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną z udziałem 90 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS, niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej przedniego odcinka oka, u których leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni było nieskuteczne. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce 20 mg (przy masie ciała < 30 kg) bądź adalimumab w dawce 40 mg (przy masie ciała ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali w punkcie początkowym.

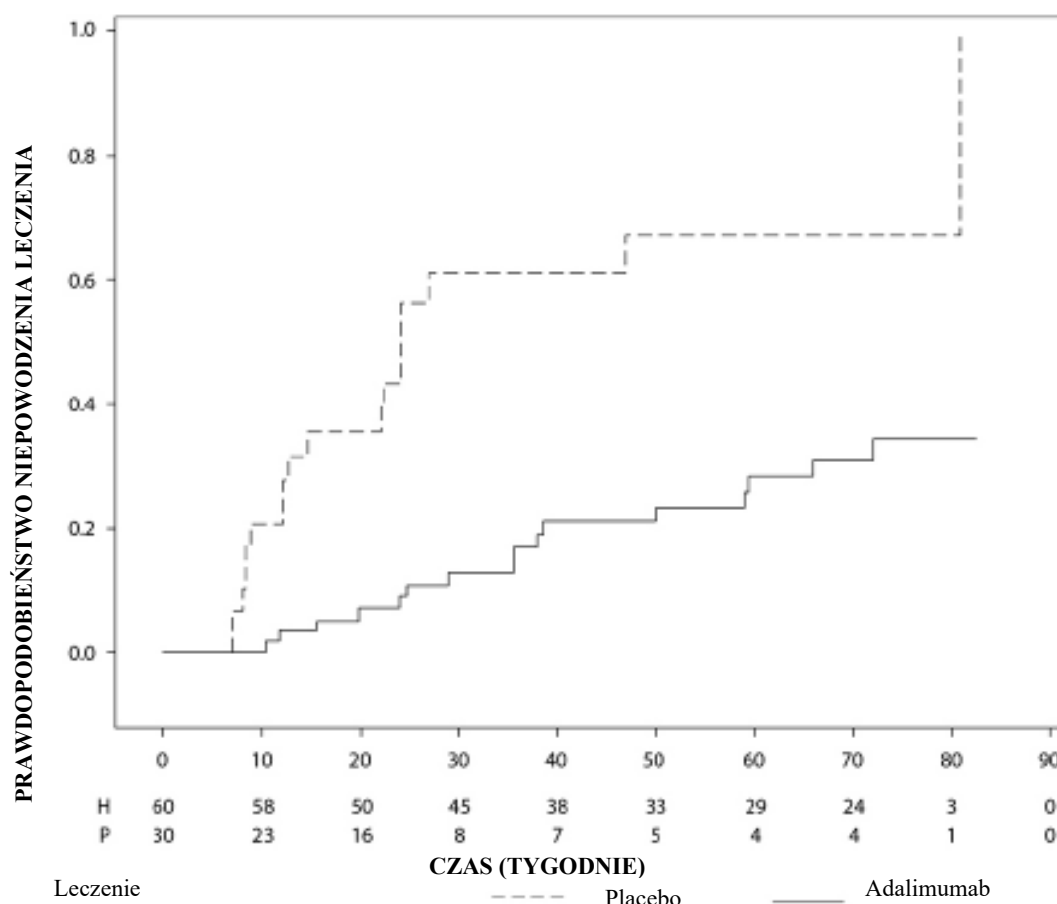
Głównym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia”. Kryteriami niepowodzenia leczenia były: nasilenie się stanu zapalnego oka lub utrzymujący się brak poprawy, częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie produktów leczniczych oraz przerwanie leczenia na dłuższy czas.

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu z placebo adalimumab powodował znaczące wydłużenie czasu do niepowodzenia leczenia (patrz rycina 3, $p < 0,0001$ na podstawie testu logarytmicznego rang). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnia u uczestników badania otrzymujących placebo, natomiast w przypadku uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. Stosowanie adalimumabu powodowało znaczące zmniejszenie ryzyka niepowodzenia

leczenia o 75% w porównaniu z placebo, co wykazano na podstawie wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Rycina 3: Krzywe Kaplana-Meiera oceniające 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 po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg, oszacowana na podstawie trzech badań, wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek w zakresie od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do wielkości dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił od 11 do 15 ml/h; objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła od 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji trwał około dwa tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31–96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu 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 równocześnie metotreksatu) oraz od 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do wielkości dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu, oraz 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy jednocześnie stosowano 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 adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien, po podaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień średnie najmniejsze stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wynosiło 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu, i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy jednocześnie stosowano metotreksat.

Po podaniu podskórnym dawki 40 mg co drugi tydzień pacjentom osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, średnie (±SD) najmniejsze stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml

U dorosłych pacjentów z łuszczycą średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom z grupy dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą plackowatą średnie minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym ± SD wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych po podaniu adalimumabu w dawce 160 mg w tygodniu 0, a następnie w dawce 80 mg w 2. tygodniu, minimalne stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu od 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem w dawce 40 mg podawanej raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w okresie od 12. tygodnia do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu od 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 ścięgniastych). Zalecany schemat dawkowania u młodzieży z HS to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ na ekspozycję na adalimumab może wpływać masa ciała, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki 40 mg raz w tygodniu zalecanej dla dorosłych.

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

U pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna w okresie indukcji prowadzonym metodą otwartej próby dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio, w tygodniach 0 i 2., w zależności od masy ciała

(punkt odcięcia stanowiła wartość 40 kg). W 4. tygodniu pacjentów przydzielono 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 oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach leczenia, do jakich ich losowo przydzielono, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem podawanym 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 $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg co tydzień).

Po podaniu pacjentom z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego adalimumabu w dawce nasycającej 160 mg w tygodniu 0, a następnie w dawce 80 mg w 2. tygodniu, w okresie indukcji uzyskano minimalne stężenie adalimumabu w surowicy wynoszące około 12 μ g/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień, średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 8 μ g/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (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 $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie ($\pm$ SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml.

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

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka określano, stosując modelowanie populacyjne 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 są dostępne informacje o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują na to, że w przypadku nieobecności metotreksatu dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej.

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, ChLC lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChLC i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z MIZS (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające połowę maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 μ g/ml (95% CI: 1-6 μ g/ml).

Związek pomiędzy poziomem ekspozycji i odpowiedzią na leczenie pomiędzy stężeniem adalimumabu i skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy plackowatej stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany”. Odsetki odpowiedzi PASI 75 i wyniku oceny w skali PGA „bez zmian” lub „minimalne zmiany” zwiększały się wraz ze wzrostem stężeń adalimumabu, w obu przypadkach przy zbliżonej 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 farmakokinetyczne uwzględniające dane uzyskane od ponad 1300 pacjentów z 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 znikomy wpływ na klirens adalimumabu. Stwierdzono, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy (niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi) było mniejsze u pacjentów, u których możliwe było oznaczenie miana przeciwciał przeciwko adalimumabowi.

Upośledzenie czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania adalimumabu u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań dotyczących toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz wpływ w okresie okołourodzeniowym badano u makaków jawańskich, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9–17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Nie wykonano badań dotyczących działania rakotwórczego adalimumabu ani standardowej oceny szkodliwego działania adalimumabu na płodność i noworodka ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz rozwój przeciwciał neutralizujących u tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monosodu glutaminian
Sorbitol (E 420)
Metionina
Polisorbat 80
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano 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 mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 8 tygodni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostaną użyte w okresie tych 8 tygodni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z automatyczną osłoną zabezpieczającą igłę. Strzykawka (polimery cyklicznych olefin) z korkiem (guma chlorobutyłowa) i igłą (stal nierdzewna) oraz z nasadką na igłę (mieszana polimer butyl/dienowy i polipropylen).

Wielkości opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka (z 2 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 2 ampułko-strzykawki (z 2 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 4 ampułko-strzykawki (z 4 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 6 ampułko-strzykawek (z 6 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- 4 ampułko-strzykawki
- 6 ampułko-strzykawek

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (zawierającym napełnioną strzykawkę) do jednorazowego użycia. Wewnątrz wstrzykiwacza strzykawka (polimery cyklicznych olefin) z korkiem (guma chlorobutyłowa) i igłą (stal nierdzewna) oraz z nasadką na igłę (mieszana polimer butyl/dienowy i polipropylen).

Wielkości opakowań:

- 1 wstrzykiwacz (z 2 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 2 wstrzykiwacze (z 2 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 4 wstrzykiwacze (z 4 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 6 wstrzykiwaczy (z 6 gazikami nasączonymi alkoholem)
- 1 wstrzykiwacz
- 2 wstrzykiwacze
- 4 wstrzykiwacze
- 6 wstrzykiwaczy

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/18/1319/001 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/002 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/003 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/18/1319/004 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/005 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/006 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/020

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 września 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://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. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Hulio w każdym z państw członkowskich, podmiot odpowiedzialny musi ustalić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu, z właściwym organem krajowym. Program edukacyjny składa się z „Karty przypominającej dla pacjenta”.

Karty przypominające dla pacjenta (dla dorosłych oraz dla dzieci i młodzieży) powinny obejmować takie kluczowe elementy jak:

- ciężkie zakażenia
- gruźlica
- nowotwór
- problemy z układem nerwowym
- szczepienia.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 20 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E420), metioninę, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka

2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/009 opakowanie z 1 ampułko-strzykawką
EU/1/18/1319/010 opakowanie z 2 ampułko-strzykawkami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Hulio 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 MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hulio 20 mg do wstrzykiwań
adalimumab
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE - OPAKOWANIE POJEDYNCZE Z FIOŁKĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hulio 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E 420), metioninę, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

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

[Tekst umieszczony na tacce wewnątrz pudełka:]

Hulio
fiolka
strzykawka
igła
nasadka na fiolkę
ulotka dla pacjenta
gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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**

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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Hulio 40mg/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 ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – OPAKOWANIE ZBIORCZE Z FIOLKAMI (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hulio 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E 420), metioninę, polisorbitat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**Roztwór do wstrzykiwań**

Opakowanie zbiorcze: 2 opakowania z 1 jedną fiolką każde.

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę

1 jałową strzykawkę

1 jałową igłę

1 jałową nasadkę na fiolkę

2 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/007 2 fiołki (2 opakowania z 1 fiołką)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Hulio 40mg/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 ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE – OPAKOWANIE ZBIORCZE Z FIOLKAMI (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hulio 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Fiolka 0,8 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E 420), metioninę, polisorbitat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

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

Część opakowania zbiorczego, nieprzeznaczona do oddzielnej sprzedaży.

[Tekst umieszczony na tacce wewnątrz pudełka:]

Hulio

fiolka

strzykawka

igła

nasadka na fiolkę

ulotka dla pacjenta

gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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**

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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Hulio 40mg/0,8 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

--

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOLCIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hulio 40 mg/0,8 ml do wstrzykiwań
adalimumab
s.c.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hulio 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

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E 420), metioninę, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

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

1 ampułko-strzykawka

2 ampułko-strzykawki

4 ampułko-strzykawki

6 ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/001 opakowanie z 1 ampułko-strzykawką (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/002 opakowanie z 2 ampułko-strzykawkami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/003 opakowanie z 6 ampułko-strzykawkami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/011 opakowanie z 1 ampułko-strzykawką
EU/1/18/1319/012 opakowanie z 2 ampułko-strzykawkami
EU/1/18/1319/013 opakowanie z 4 ampułko-strzykawkami
EU/1/18/1319/014 opakowanie z 4 ampułko-strzykawkami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/015 opakowanie z 6 ampułko-strzykawkami

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Hulio 40mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hulio 40 mg do wstrzykiwań
Adalimumab
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE - WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Hulio 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

Zawiera także: monosodu glutaminian, sorbitol (E 420), metioninę, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i wodę do wstrzykiwań. Więcej informacji patrz ulotka dla pacjenta.

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

1 wstrzykiwacz

2 wstrzykiwacze

4 wstrzykiwacze

6 wstrzykiwaczy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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**

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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1319/004 opakowanie z 1 wstrzykiwaczem (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/005 opakowanie z 2 wstrzykiwaczami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/006 opakowanie z 6 wstrzykiwaczami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/016 opakowanie z 1 wstrzykiwaczem
EU/1/18/1319/017 opakowanie z 2 wstrzykiwaczami
EU/1/18/1319/018 opakowanie z 4 wstrzykiwaczami
EU/1/18/1319/019 opakowanie z 4 wstrzykiwaczami (z gazikami nasączonymi alkoholem)
EU/1/18/1319/020 opakowanie z 6 wstrzykiwaczami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Hulio 40mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hulio 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
Podanie podskórne
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,8 ml

6. INNE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Hulio 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 przekaze także „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dziecka produktem Hulio. „Kartę przypominającą dla pacjenta” powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko w trakcie leczenia oraz przez okres 4 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Hulio.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza 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 jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio
3. Jak stosować lek Hulio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hulio
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje

Lek Hulio zawiera substancję czynną adalimumab, która wpływa na układ odpornościowy organizmu.

Lek Hulio jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien;
- łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.

Substancja czynna leku Hulio – adalimumab – jest przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest inne białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki przyłączaniu się do TNF α lek Hulio powoduje łagodzenie procesu zapalnego w przebiegu tych chorób.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, która zwykle pojawia się w dzieciństwie.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące

przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Hulio w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Lekarz zdecyduje, czy lek Hulio należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u pacjentów w wieku od 6 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Hulio w leczeniu zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Łuszczyca plackowata jest zapalną chorobą skóry, która powoduje występowanie czerwonych, złuszczających się zmian skórnych z tworzeniem strupów pokrytych srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować w obrębie paznokci, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczycę powodują zaburzenia układu odpornościowego organizmu prowadzące do nasilonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapia promieniowaniem UV są nieskuteczne lub niewłaściwe.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Dziecko z chorobą Leśniowskiego-Crohna może otrzymywać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Hulio w celu złagodzenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym przednią część 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 Hulio działa zmniejszając ten stan zapalny.

Dziecko może otrzymywać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu:

- dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z przewlekłym niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym przednią część gałki ocznej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio

Kiedy nie stosować leku Hulio

- 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 gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u dziecka występują objawy zakażenia, np. gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy z zębami.
- Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

- Jeśli u dziecka wystąpią reakcje alergiczne, z takimi objawami jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Hulio i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ (w rzadkich przypadkach) takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u dziecka występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub zakażenie występujące w jednym miejscu w ciele (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Hulio może się zwiększyć podatność na zakażenia u dziecka. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli dziecko ma problemy z płucami. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak: gruźlica, zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie, ciężkie zakażenie krwi (posocznica).
- W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.
- Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza).
- Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.
- Dziecko i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Hulio. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami.

Gruźlica

- Ponieważ u pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano przypadki gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania leku Hulio lekarz sprawdzi, czy u dziecka występują objawy kliniczne gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie RTG klatki piersiowej i próba

tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”.

- Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej kiedykolwiek gruźlicy lub bliskich kontaktach dziecka z chorymi na gruźlicę. Jeśli dziecko ma czynną postać gruźlicy, nie powinno przyjmować leku Hulio.
- Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko otrzymywało profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, zmniejszenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), występuje u niego czynne zapalenie wątroby typu B lub jeśli opiekun dziecka sądzi, że dziecko należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz zleci wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV adalimumab może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa. W niektórych przypadkach (rzadko), szczególnie u dziecka przyjmującego inne leki obniżające odporność, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub dentystyczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub dentystycznego u dziecka należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Hulio. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów), taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Hulio lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe lecz osłabione formy bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy stosować takich szczepionek w czasie przyjmowania leku Hulio.
- Przed zastosowaniem jakiejkolwiek szczepionki u dziecka należy poradzić się lekarza.
- Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hulio przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli matka otrzymywała lek Hulio 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. Należy koniecznie poinformować lekarzy i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, tak aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. Jeśli u dziecka występuje łagodna niewydolność serca i jest leczone lekiem Hulio, stan wydolności serca musi być dokładnie kontrolowany przez lekarza. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać dostatecznej liczby krwinek zwalczających zakażenia lub hamujących krwawienie. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się sinię, skłonność do krwawień bądź też bladość, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Nowotwory złośliwe

- U dzieci i dorosłych przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α bardzo rzadko występowały pewne rodzaje nowotworów. U osób z długotrwałą, cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów może występować większe niż przeciętne ryzyko rozwoju chłoniaka (nowotwór układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwory krwi i szpiku kostnego). U dziecka przyjmującego lek Hulio ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innego rodzaju nowotworu może być większe. U pacjentów przyjmujących adalimumab rzadko obserwowano występowanie szczególnego ciężkiego typu chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli dziecko przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę jednocześnie z lekiem Hulio, należy poinformować o tym lekarza.
- U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano także przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza dziecka, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary skóry zmienione chorobowo lub jeśli istniejące zmiany bądź obszary zmieniają wygląd.
- U pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc o nazwie przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), leczonych innym lekiem blokującym TNF α odnotowano przypadki nowotworów innych niż chłoniak. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, należy omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- Leczenie lekiem Hulio może w rzadkich przypadkach powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak uporeczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Lek Hulio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko ma przyjmować.

Nie należy stosować równocześnie leku Hulio i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept. Nie zaleca się równoczesnego podawania leku Hulio z anakinrą ani abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza dziecka.

Lek Hulio może być przyjmowany łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Ciąża i karmienie piersią (dotyczy dziewcząt)

- Pacjentka powinna rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 Hulio należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumab.
- Lek Hulio może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Hulio w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hulio może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Hulio mogą wystąpić zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbát 80

Jedna ampulko-strzykawka leku Hulio fiolka zawiera 19,1 mg sorbitolu. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz stwierdził u dziecka nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy (zaburzenie genetyczne powodujące niezdolność organizmu do rozkładu fruktozy), przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

Lek zawiera także mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej ampulko-strzykawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbátu 80 w każdej 20 mg wstępnie napełnionej strzykawce, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Hulio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza dziecka lub farmaceuty. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących instrukcji bądź pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną moc leku Hulio, jeśli dziecko będzie potrzebować innej dawki leku.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 10 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg:

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 20 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 40 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała mniej niż 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg (dwa wstrzyknięcia po 20 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni, 20 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (cztery wstrzyknięcia po 20 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 20 mg podawanej raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 40 kg i większej:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (cztery wstrzyknięcia po 20 mg w ciągu jednej doby), a następnie, po upływie dwóch tygodni, 40 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (osiem wstrzyknięć po 20 mg w ciągu jednej doby lub cztery wstrzyknięcia po 20 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (cztery wstrzyknięcia po 20 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do 17 lat, o masie ciała poniżej 30 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg (dwa wstrzyknięcia po 20 mg w ciągu jednej doby), która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki. Zaleca się stosowanie leku Hulio z metotreksatem.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Hulio z metotreksatem.

Sposób i droga podawania

Lek Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wykonywania wstrzyknięć leku Hulio podano w „Instrukcji użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hulio

W razie przypadkowego wstrzyknięcia dziecku leku Hulio częściej niż zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o podaniu dziecku dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Hulio

Jeśli opiekun dziecka zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien podać następną dawkę leku Hulio od razu po przypomnieniu sobie. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Hulio

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Hulio należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu stosowania leku mogą powrócić objawy choroby dziecka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza dziecka 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 nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednak niektóre z nich mogą być ciężkie i wymagać natychmiastowego leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Hulio.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną:**

- ciężka wysypka, pokrzywka;
- obrzęk twarzy, dłoni lub stóp;
- trudności w oddychaniu lub przełykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp;

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza:**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, rany, problemy z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy neurologiczne, takie jak mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni rąk bądź nóg;
- objawy raka skóry, takie jak powstanie guzka lub niegojącego się owrzodzenia;
- objawy wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie płuc);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- ból głowy;

- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból kości i mięśni.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (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;
- łagodne 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;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny lub obrzęk oka/powiek;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- kołatanie serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- powstanie krwaka (nagromadzenie się krwi poza naczyniem krwionośnym);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niestrawność, wzdęcie, zgaga;
- nadkwasota, refluks żołądkowo-przełykowy;
- zespół Sjögrena;
- powstawanie siniaków;
- swędząca wysypka;
- świąd, stan zapalny skóry (w tym wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie nowych objawów lub nasilenie się istniejących objawów łuszczycy (czerwona, łuszcząca się skóra);
- skurcze mięśni;
- krwimocz;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków;

- spowolnienie tempa gojenia się ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłków (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- czerniak;
- chłoniak (nowotwór układu limfatycznego);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako stan nazywany sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- uszkodzenia nerwów;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- nierównomierny rytm serca;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zatorowość płucna (zablokowanie tętnicy w płucu);
- gromadzenie się nadmiernych ilości płynu w jamie opłucnej;
- zapalenie trzustki;
- trudności w przełykaniu;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica pęcherzyka żółciowego;
- stłuszczenie wątroby (gromadzenie się tłuszczów w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- powstawanie blizn;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu;
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może powodować osłabienie siły mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- włóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przerwanie ciągłości ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- zapalenie skóry z wysypką;
- rumień wielopostaciowy;

- zespół toczniopodobny;
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi);
- 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 się objawów stanu zapalnego skóry z towarzyszącym osłabieniem siły mięśni;
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. 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 Hulio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/ opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C– 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Hulio można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 8 tygodni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej ampułko-strzykawkę **należy bezwzględnie użyć w ciągu 8 tygodni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie umieszczona ponownie w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hulio

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: monosodu glutaminian, sorbitol, metionina, polisorbata 80, kwas chlorowodorowy i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 – „Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbata 80”).

Jak wygląda lek Hulio i co zawiera opakowanie

Lek Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 20 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu – bezbarwnego lub o barwie jasnobrązowo-żółtej.

Ampułko-strzykawka zawierająca lek Hulio to plastikowa strzykawka z korkiem oraz igłą z nasadką na igłę. Każde opakowanie zawiera 1 lub 2 ampułko-strzykawki. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Hulio jest także dostępny w postaci fiołki do stosowania u dzieci lub wstrzykiwacza.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Proszę dokładnie przeczytać instrukcję i wykonywać zawarte w niej zalecenia w podanej kolejności. Lekarz, pielęgniarka lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia pokaże w jaki sposób należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Hulio przy użyciu ampułko-strzykawki. Jeśli jakkolwiek element instrukcji jest niezrozumiały, należy zapytać lekarza dziecka lub pielęgniarkę.

Nie należy pozwolić dziecku podejmować próby wykonania wstrzyknięcia przed nauczeniem się techniki przygotowania i wykonywania wstrzykiwań. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać samodzielnie dziecko lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub opiekun.

Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę 20 mg adalimumabu i jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Roztworu leku Hulio nie wolno mieszać z żadnym innym lekiem.

Aby ułatwić zapamiętanie dni tygodnia, w których należy wykonać wstrzyknięcie leku Hulio, można odnotowywać daty w kalendarzu lub dzienniczku.

Przed rozpoczęciem podawania leku

Wybrać spokojne, dobrze oświetlone, czyste i płaskie miejsce i przygotować wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.

Niezbędne materiały:

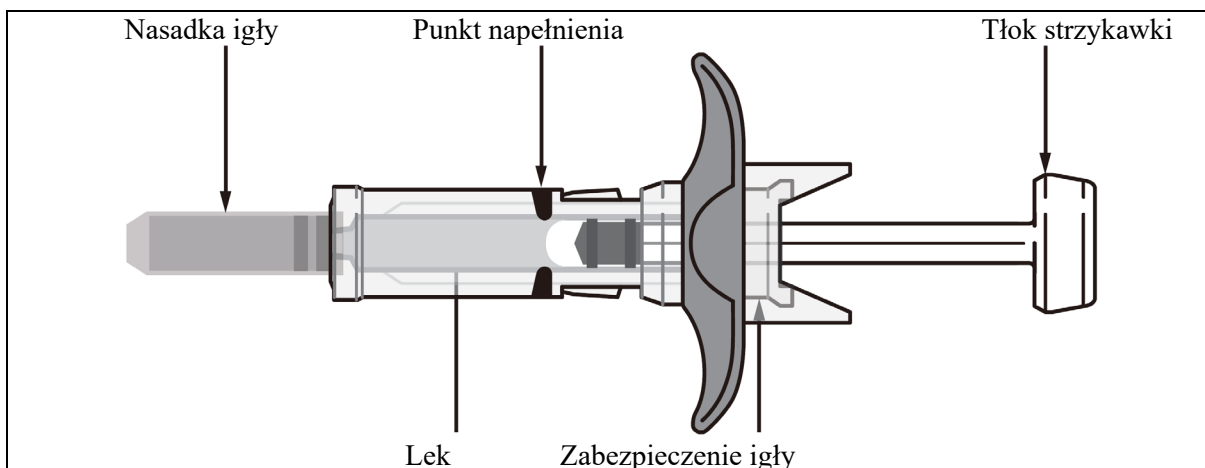
- 1 ampułko-strzykawka
- 1 gazik nasączony alkoholem (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 pojemnik na ostre odpady (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 tampon z waty lub gazik (niedołączony do opakowania leku Hulio)

W przypadku braku wszystkich potrzebnych materiałów należy zwrócić się do pielęgniarki lub farmaceuty.

Przygotowanie ampułko-strzykawki

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2–8°C).

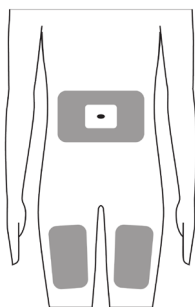
- Wyjąć jedną ampułko-strzykawkę z lodówki co najmniej 30 minut przed zamierzonym użyciem, tak aby zawartość osiągnęła temperaturę pokojową.
 - NIE ogrzewać strzykawki za pomocą innych źródeł ciepła, takich jak kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda.
 - NIE umieszczać strzykawki z powrotem w lodówce po osiągnięciu przez nią temperatury pokojowej.
- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce.
 - NIE stosować strzykawki po upływie terminu ważności.
- Sprawdzić poziom objętości leku w strzykawce (w punkcie lub w pobliżu punktu napełnienia) (może być konieczne delikatne wstrząśnięcie strzykawką, aby zobaczyć roztwór). Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.
 - NIE stosować strzykawki, jeśli poziom objętości leku nie znajduje się w pobliżu punktu napełnienia.
 - NIE stosować strzykawki, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.



Etapy wykonania wstrzyknięcia

Przy każdym wykonaniu wstrzyknięcia leku Hulio z użyciem ampułko-strzykawki należy dokładnie przestrzegać następującej instrukcji:

Krok 1 - Wybrać i przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia



Brzuch lub uda

Lek Hulio w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Lek należy wstrzykiwać w udo lub brzuch.

Za każdym razem należy sukcesywnie zmieniać miejsce wykonania wstrzyknięcia i zachować odległość co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzyknięć w brzuch należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka.

- NIE wykonywać wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest zaczerwieniona, stwardniała, bolesna lub występuje na niej siniak.
- NIE wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których występują blizny lub rozstępy.
- U pacjentów z łuszczycą leku NIE należy podawać w okolicy uniesionej, pogrubiałej, zaczerwienionej lub łuszczącej się skóry oraz w miejscu zmienionym chorobowo.
- NIE wykonywać wstrzyknięć poprzez ubranie. Należy podwinąć wszelkie części odzieży, które mogą zasłaniać miejsce wykonania wstrzyknięcia.

Krok 2 - Umyć ręce

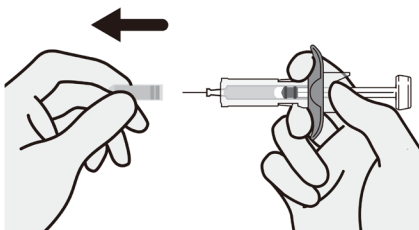
Umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 3 - Przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia

Przetrzeć skórę w wybranym miejscu wykonania wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

- Poczekać, aż skóra samoistnie wyschnie – nie dmuchać.
- NIE dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Krok 4 - Zdjąć zabezpieczenie igły

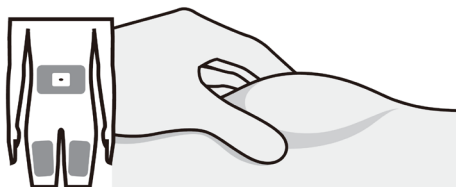


Zdjąć prostym ruchem nasadkę z igły. Jeśli z igły wycieknie kilka kropel roztworu, jest to prawidłowe. Ponadto mogą być widoczne pęcherzyki powietrza, również jest to prawidłowe.

- NIE zdejmować nasadki z igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy na wstrzyknięcie.
- NIE przekręcać ani zginać nasadki na igłę podczas jej zdejmowania, ponieważ może dojść do uszkodzenia igły.
- NIE dotykać ani przesuwając tłoka w żadnym przypadku.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę. NIE dotykać igły palcami ani NIE dopuszczać do kontaktu igły z innymi przedmiotami.
- NIE usuwać pęcherzyków powietrza.
- NIE używać ampułko-strzykawki, jeśli zostanie upuszczona po zdjęciu nasadki z igły.

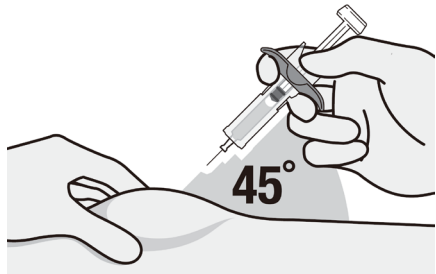
Krok 4 - Zdjąć zabezpieczenie igły

Krok 5 - Uchwycić i przytrzymać w miejscu wykonania wstrzyknięcia



Delikatnie uchwycić i mocno przytrzymać fałd skóry w miejscu wykonania wstrzyknięcia.

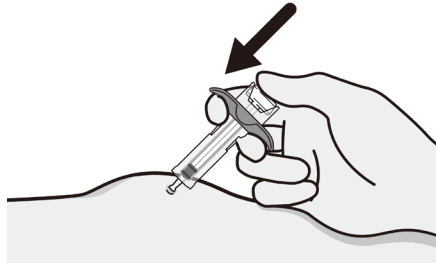
Krok 6 - Wprowadzić igłę w odpowiednie miejsce



Trzymając strzykawkę pod kątem 45° do powierzchni ciała, szybkim, krótkim ruchem wprowadzić igłę w skórę.

Należy zachować ostrożność i unikać kontaktu igły z palcami przytrzymującymi skórę w miejscu wstrzyknięcia.

Krok 7 - Wykonać wstrzyknięcie leku Hulio



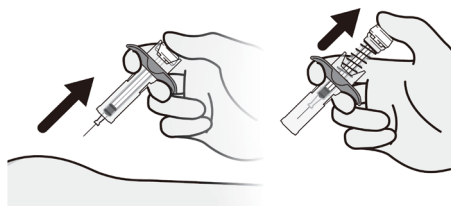
Po wprowadzeniu całej igły pod skórę zwolnić ucisk fałdu skóry.

Powoli nacisnąć tłok strzykawki do końca aż zostanie wstrzyknięty cały lek ze strzykawki.

Jeśli tłok nie zostanie przesunięty do końca, po wykonaniu wstrzyknięcia nie zostanie uruchomione zabezpieczenie igły.

NIE przesuwając, przekręcać ani obracać strzykawki podczas wykonywania wstrzyknięcia.

Krok 8 - Zakończyć podawanie wstrzyknięcia i wyjąć strzykawkę



Wyjąć strzykawkę z miejsca wykonania wstrzyknięcia, trzymając ją pod tym samym kątem, jak podczas wprowadzenia igły i zwolnić kciuk z tłoka.

Każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w zabezpieczenie cofające i osłaniające igłę po zwolnieniu tłoka strzykawki. Jeśli igła nie cofnie się, należy ostrożnie umieścić strzykawkę w pojemniku na ostre odpady, aby uniknąć skaleczenia.

Jeśli po zakończeniu wstrzyknięcia w miejscu jego wykonania wystąpi niewielkie krwawienie, należy delikatnie uciskać to miejsce przez kilka sekund z użyciem tamponu lub gazika - NIE pocierać miejsca wykonania wstrzyknięcia. W razie potrzeby przykryć miejsce wykonania wstrzyknięcia plastrem.

Krok 9 - Usunąć strzykawkę i nasadkę na igłę

Umieścić zużytą strzykawkę i nasadkę na igłę w odpowiednim pojemniku na ostre odpady.

Należy sprawdzić u dostawcy materiałów do ochrony zdrowia jak prawidłowo usuwać zapełniony pojemnik na ostre odpady.

- NIE używać повторно strzykawki.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę.
- NIE wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki.
- NIE oddawać do recyklingu zużytego pojemnika na ostre odpady.
- Pojemnik należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Hulio 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, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz przekaze także pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia dziecka produktem Hulio. „Kartę przypominającą dla pacjenta” powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko w trakcie leczenia oraz przez okres 4 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Hulio.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza 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 zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hulio
3. Jak stosować lek Hulio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hulio
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje

Lek Hulio zawiera substancję czynną adalimumab, która wpływa na układ odpornościowy organizmu.

Lek Hulio jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat;
- zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat;
- łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży w wieku 4-17 lat;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży w wieku 12-17 lat;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży;
- przewlekłe nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka obejmujące przednią część oka u dzieci i młodzieży w wieku 2-17 lat.

Substancja czynna leku Hulio – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest inne białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki przyłączaniu się do TNF α lek Hulio powoduje łagodzenie procesu zapalnego w przebiegu tych chorób.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien to choroby zapalne stawów, które zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Można najpierw podawać dziecku inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, dziecko otrzyma lek Hulio w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może otrzymywać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, dziecko otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia objawów choroby Leśniowskiego-Crohna.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Łuszczyca plackowata jest zapalną chorobą skóry, która powoduje występowanie czerwonych, złuszczonej się zmian skórnych z tworzeniem strupów pokrytych srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować w obrębie paznokci, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczycę powodują zaburzenia układu odpornościowego organizmu prowadzące do nasilonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapia promieniowaniem UV są nieskuteczne lub niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (łac. *hidradenitis suppurativa*, HS) u młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Jej objawy mogą obejmować obecność tkliwych guzków i ropni, z których może sączyć się wydzielina ropna. Zmiany chorobowe najczęściej występują na skórze określonych obszarów ciała, takich jak fałdy podpiersiowe, doły pachowe, wewnętrzne powierzchnie ud, pachwiny i pośladki. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Hulio może powodować zmniejszenie liczby występujących u pacjenta guzków i ropni, a także łagodzić często związane z chorobą dolegliwości bólowe. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjenci otrzymują lek Hulio.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita. Lek Hulio jest stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Dziecko może otrzymać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na

te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Przewlekłe nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej obejmujące przednią część oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Tego rodzaju stan zapalny może prowadzić do zmniejszenia ostrości wzroku i (lub) obecności zmętnień w oku (czarne punkciki bądź cienkie linie przemieszczające się w polu widzenia). Działanie leku Hulio powoduje łagodzenie tego stanu zapalnego.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym przednią część oka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hulio

Kiedy nie stosować leku Hulio

- 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 gruźlica (patrz część „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, np. gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy z zębami. Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz część „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

Jeśli u dziecka wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Hulio i natychmiast skontaktować się z lekarzem dziecka, ponieważ (w rzadkich przypadkach) takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u dziecka występuje zakażenie, w tym zakażenie długotrwałe lub zakażenie występujące w jednym miejscu w ciele (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy poradzić się lekarza dziecka. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Hulio u dziecka może zwiększyć się podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli u dziecka występują problemy z płucami. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica; zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty, bakterie bądź inne, nietypowe mikroorganizmy zakaźne; oraz posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami, należy koniecznie powiedzieć o tym lekarzowi dziecka. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Gruźlica

- Ponieważ u pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano przypadki gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania leku Hulio lekarz sprawdzi, czy u dziecka występują objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz

badania przesiewowe (na przykład zdjęcie RTG klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej przez dziecko gruźlicy lub jego bliskich kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii nawet w przypadku zastosowania u dziecka profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Zakażenia związane z podróżowaniem / nawracające zakażenia

- Jeśli dziecko mieszka lub podróżuje w regionach, w których często występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy poinformować o tym lekarza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), występuje u niego czynne zapalenie wątroby typu B lub jeśli opiekun dziecka sądzi, że dziecko należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz zleci wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV adalimumab może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa. W niektórych przypadkach (rzadko), szczególnie u dziecka przyjmującego inne leki obniżające odporność, reaktywacja zakażenia HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub dentystyczne

- W przypadku planowanego u dziecka zabiegu chirurgicznego lub dentystycznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Hulio. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u dziecka występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów), taka jak stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Hulio lub kontynuować jego podawanie. Jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak zaburzenia widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych bądź też drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, lecz osłabione formy bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy stosować takich szczepionek w czasie przyjmowania leku Hulio.
- Przed zastosowaniem jakiejkolwiek szczepionki u dziecka należy poradzić się lekarza.
- Zaleca się, aby w możliwych przypadkach przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio wykonać u dzieci wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli matka otrzymywała lek Hulio 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. Należy koniecznie poinformować lekarzy i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, tak aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca u dziecka w przeszłości lub obecnie. Jeśli u dziecka otrzymującego lek Hulio występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest ścisła kontrola kardiologiczna. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszności lub obrzęków stóp), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, sińce, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać dostatecznej liczby krwinek zwalczających zakażenia lub hamujących krwawienie. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się sińce, skłonność do krwawień bądź też bladość, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Rak

- U dzieci i dorosłych przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α bardzo rzadko występowały pewne rodzaje raka. U osób z długotrwałą, cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów może występować większe niż przeciętne ryzyko rozwoju chłoniaka (nowotwór układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwory krwi i szpiku kostnego). U dzieci przyjmujących lek Hulio ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innego rodzaju raka może być większe. U pacjentów przyjmujących adalimumab rzadko obserwowano występowanie szczególnego ciężkiego typu chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli dziecko przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę jednocześnie z lekiem Hulio, należy poinformować o tym lekarza.
- U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano także przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary skóry zmienione chorobowo lub jeśli istniejące zmiany bądź obszary zmienią wygląd.
- U pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc, o nazwie przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), leczonych innym lekiem blokującym TNF α odnotowano przypadki nowotworów innych niż chłoniak. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, należy omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- Leczenie lekiem Hulio może w rzadkich przypadkach powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Lek Hulio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, których przyjmowanie planuje się u dziecka.

U dziecka nie należy stosować równocześnie leku Hulio i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept. Nie zaleca się równoczesnego podawania leku Hulio z anakinrą ani abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym poważnych zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Hulio może być przyjmowany łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Ciąża i karmienie piersią (dotyczy dziewcząt)

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 Hulio należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumab.
- Lek Hulio może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Hulio w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hulio może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Hulio mogą wystąpić zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbat 80

Jedna fiolka leku Hulio zawiera 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz stwierdził u dziecka nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy (zaburzenie genetyczne powodujące niezdolność organizmu do rozkładu fruktozy), przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

Lek zawiera także mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce 40 mg, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Hulio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących instrukcji bądź pytań należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną moc leku Hulio, jeśli dziecko będzie potrzebować innej dawki leku.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 10 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała od 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała mniej niż 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni, 20 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 20 mg podawanej raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 40 kg i większej:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie, po upływie dwóch tygodni, 40 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg:

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 20 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 40 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się, aby w trakcie stosowania leku Hulio pacjent codziennie przemywał zmiany skórne środkiem antyseptycznym.

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 Hulio to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg po dwóch tygodniach (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 Hulio to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. 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 z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do 17 lat, o masie ciała poniżej 30 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dla pacjentów, którym przepisano lek Hulio w pełnej dawce 40 mg, lek jest także dostępny we wstrzykiwaczu 40 mg i w ampułko-strzykawce 40 mg.

Sposób i droga podawania

Lek Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wykonywania wstrzyknięć leku Hulio podano w „Instrukcji użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hulio

W razie przypadkowego wstrzyknięcia dziecku leku Hulio częściej niż zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o podaniu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Hulio

Jeśli opiekun dziecka zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien podać następną dawkę leku Hulio od razu po przypomnieniu sobie. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Hulio

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Hulio 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 nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednak niektóre z nich mogą być poważne i wymagać natychmiastowego leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Hulio.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną:**

- ciężka wysypka, pokrzywka;
- obrzęk twarzy, dłoni lub stóp;
- trudności w oddychaniu lub przełykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp;
- bladość skóry, zawroty głowy, utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców lub skłonność do krwawień.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza:**

- objawy kliniczne zakażenia, takie jak gorączka, nudności, rany, problemy z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy neurologiczne, takie jak mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni rąk bądź nóg;
- objawy raka skóry, takie jak powstanie guzka lub niegojącego się owrzodzenia;
- objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie płuc);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból kości i mięśni.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (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;
- łagodne 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;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny lub obrzęk oka/powiek;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- kołatanie serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- powstanie krwaka (nagromadzenie się krwi poza naczyniem krwionośnym)krwaka (nagromadzenie się krwi poza naczyniem krwionośnym);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niestrawność, wzdęcie, zgaga;
- nadkwasota, refluks żołądkowo-przełykowy;
- zespół Sjögrena;
- powstawanie siniaków;
- swędząca wysypka;
- świąd, stan zapalny skóry (w tym wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie nowych objawów lub nasilenie się istniejących objawów łuszczycy (czerwona, łuszcząca się skóra);
- skurcze mięśni;
- krwimocz;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków;
- spowolnienie tempa gojenia się ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłków (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- czerniak;
- chłoniak (nowotwór układu limfatycznego);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako stan nazywany sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- uszkodzenia nerwów;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- nierównomierny rytm serca;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);

- zatorowość płucna (zablokowanie tętnicy w płucu);
- gromadzenie się nadmiernych ilości płynu w jamie opłucnej;
- zapalenie trzustki;
- trudności w przełykaniu;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica pęcherzyka żółciowego;
- stłuszczenie wątroby (gromadzenie się tłuszczów w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- powstawanie blizn;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów); zaburzenia snu;
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może powodować osłabienie siły mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- włóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przerwanie ciągłości ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- zapalenie skóry z wysypką;
- rumień wielopostaciowy;
- zespół toczniopodobny;
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi);
- 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 się objawów stanu zapalnego skóry z towarzyszącym osłabieniem siły mięśni;
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w 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 Hulio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/ opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hulio

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: monosodu glutaminian, sorbitol, metionina, polisorbata 80, kwas chlorowodorowy i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 – „Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbata 80”).

Jak wygląda lek Hulio i co zawiera opakowanie

Lek Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu – bezbarwnego lub o barwie jasnobrązowo-żółtej.

Fiolka zawierająca lek Hulio to szklana fiolka z gumowym korkiem. Lek Hulio jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 pudełka. Każde pudełko zawiera 1 fiolkę, 1 jałową strzykawkę, 1 igłę, 1 nasadkę na fiolkę i 2 gaziki nasączone alkoholem.

Lek Hulio jest także dostępny w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze. <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Proszę dokładnie przeczytać instrukcję i wykonywać zawarte w niej zalecenia w podanej kolejności. Lekarz, pielęgniarka lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia pokaże, w jaki sposób należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie, a także poda informację o przepisanej ilości (objętości) leku.

Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia przed nauczeniem się techniki wykonywania wstrzykiwań. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub opiekun.

Każda fiolka zawiera jedną dawkę 40 mg adalimumabu.

Roztworu leku Hulio nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z żadnym innym lekiem.

Aby ułatwić zapamiętanie dni, w których należy wykonać wstrzyknięcie leku Hulio, można odnotowywać daty w kalendarzu lub dzienniczku.

Przed rozpoczęciem podawania leku

Upewnić się, że znana jest przepisana ilość leku do podania. Jeśli nie, **NALEŻY PRZERWAĆ** i zwrócić się do lekarza dziecka.

Wybrać spokojne, dobrze oświetlone, czyste i płaskie miejsce i przygotować wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.

Niezbędne materiały:

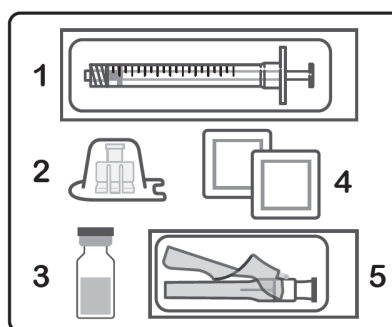
- 1 pudełko zawierające fiolkę z lekiem Hulio do stosowania u dzieci i młodzieży
- 1 pojemnik na ostre odpady (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 tampon z waty lub gazik (niedołączony do opakowania leku Hulio)

W przypadku braku wszystkich potrzebnych materiałów należy zwrócić się do pielęgniarki lub farmaceuty.

Przygotowanie leku Hulio do wstrzyknięcia

Jedno pudełko z pojedynczą fiolką z lekiem Hulio zawiera:

- 1 strzykawkę (1)
- 1 nasadkę na fiolkę (2)
- 1 fiolkę z roztworem leku Hulio (3)
- 2 gaziki nasączone alkoholem (4)
- 1 igłę (5)



Opakowanie leku Hulio należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2-8°C) do chwili użycia.

- Wyjąć pojedyncze pudełko z fiolką z lodówki co najmniej 30 minut przed zamierzonym użyciem, tak aby zawartość osiągnęła temperaturę pokojową. Jeśli w opakowaniu znajduje się drugie pudełko z zestawem do następnego wstrzyknięcia leku Hulio, należy natychmiast ponownie umieścić je w lodówce.
 - NIE ogrzewać fiołki za pomocą innych źródeł ciepła, takich jak kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda.
 - NIE umieszczać fiołki z powrotem w lodówce po osiągnięciu przez nią temperatury pokojowej.
- Sprawdzić termin ważności podany na fiolce.
 - NIE stosować fiołki po upływie terminu ważności.
- Sprawdzić, czy roztwór w fiolce jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.
 - NIE stosować fiołki, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.

Etapy wykonania wstrzyknięcia

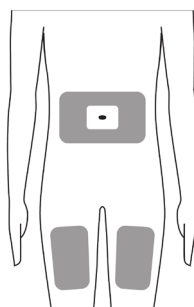
Przy każdym wykonaniu wstrzyknięcia leku Hulio należy dokładnie przestrzegać następującej instrukcji:

Krok 1 - Wybrać i przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia

Lek Hulio jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Lek należy wstrzykiwać w udo lub brzuch.

Za każdym razem należy sukcesywnie zmieniać miejsce wykonania wstrzyknięcia i zachować odległość co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzyknięć w brzuch należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka.



Brzuch lub uda

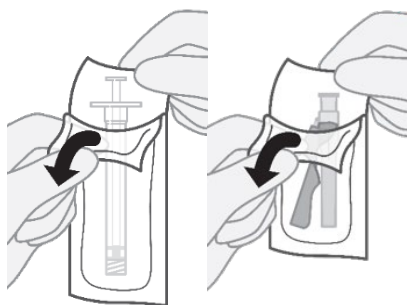
- NIE wykonywać wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest zaczerwieniona, stwardniała, bolesna lub występuje na niej siniak.
- NIE wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których występują blizny lub rozstępy.
- U dzieci z łuszczycą leku NIE należy podawać w okolicy uniesionej, pogrubiałej, zaczerwienionej lub łuszczącej się skóry oraz w miejscu zmienionym chorobowo.
- NIE wykonywać wstrzyknięć poprzez ubranie. Należy podwinąć wszelkie części odzieży, które mogą zasłaniać miejsce wykonania wstrzyknięcia.

Krok 2 - Umyć ręce

Umyć starannie ręce z użyciem mydła i wody.

Przygotowanie dawki leku Hulio do wstrzyknięcia

Krok 3 - Otworzyć częściowo opakowania strzykawki i igły

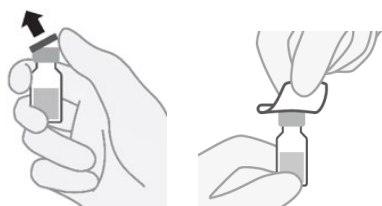


Otworzyć częściowo opakowanie strzykawki od końca znajdującego się najbliżej białego tłoka strzykawki. Oderwać przezroczystą część opakowania w taki sposób, aby odsłonić biały tłok strzykawki, lecz NIE wyjmować strzykawki z opakowania.

Otworzyć częściowo opakowanie igły od końca znajdującego się najbliżej żółtej złączki igły. Oderwać przezroczystą część opakowania w taki sposób, aby odsłonić żółtą złączkę, lecz NIE wyjmować igły z opakowania.

Krok 4 - Zdjąć zamknięcie fiolki i przetrzeć korek

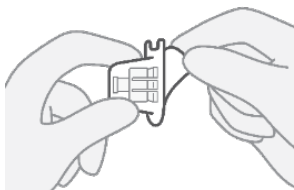
Zdjąć z fiolki białe, plastikowe wieczko, aby odsłonić korek.



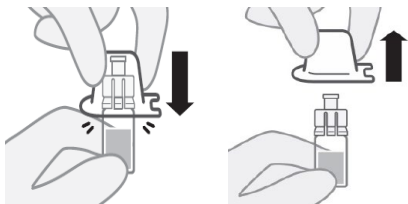
Przy użyciu jednego z gazików nasączonych alkoholem przetrzeć korek, a następnie postawić fiolkę na płaskiej powierzchni.

- NIE dotykać korka fiolki po przetarciu go gazikiem nasączonym alkoholem.

Krok 5 - Przymocować nasadkę do fiolki



Oderwać wierzchnią część opakowania zawierającego nasadkę na fiolkę, lecz NIE wyjmować nasadki z opakowania.

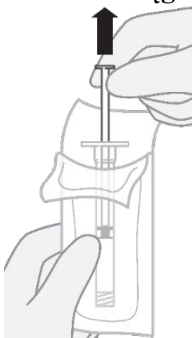


Pozostawiając nasadkę na fiolkę w przezroczystym opakowaniu, przymocować ją do korka fiolki, naciskając tak długo, aż nasadka „zaskoczy” na miejsce.

Po upewnieniu się, że nasadka jest przymocowana do fiolki, zdjąć opakowanie z nasadki.

Ostrożnie postawić fiolkę z nasadką na płaskiej powierzchni roboczej. Zachować ostrożność, aby nie przewrócić fiolki.

Krok 6 - Odciągnąć tłok do objętości dawki + 0,1 ml



Uchwycić opakowanie ze strzykawką i POWOLI odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,1 ml poza objętość przepisanej dawki (na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml).

NIE wyjmować całego tłoka ze strzykawki.

- Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyjęty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Hulio, aby otrzymać nową strzykawkę. NIE podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

Krok 7 - Połączyć strzykawkę z nasadką na fiolce i wcisnąć biały tłok do strzykawki



Trzymając strzykawkę w części kalibrowanej wyjąć strzykawkę z opakowania.

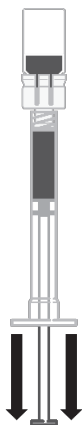
- NIE trzymać strzykawki za biały tłok.

Przytrzymując nasadkę na fiolce, połączyć końcówkę strzykawki z nasadką i przekręcając strzykawkę zgodnie z kierunkiem wskazówek zegara (w prawo), dobrze przymocować.

- NIE dociskać zbyt mocno.

Wcisnąć biały tłok do końca strzykawki. Ta czynność jest ważna dla pobrania odpowiedniej dawki leku.

Krok 8 - Odciągnąć tłok, aby pobrać dawkę leku + 0,1 ml



Trzymając wciśnięty do końca biały tłok w strzykawce, odwrócić strzykawkę i fiolkę do góry dnem.

POWOLI odciągnąć tłok, aby pobrać roztwór leku Hulio do strzykawki. Odciągnąć tłok do oznakowania 0,1 ml poza objętość przepisanej dawki (na przykład, jeśli przepisana dawka wynosi 0,5 ml, odciągnąć biały tłok do oznakowania 0,6 ml).

Objętość przepisanej dawki należy dostosować później.



Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, wcisnąć tłok do końca strzykawki, tak aby wprowadzić roztwór z powrotem do fiolki.

Powtórzyć opisany krok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki, POWOLI odciągając tłok.

Jeśli w roztworze w dalszym ciągu widoczne są pęcherzyki powietrza, czynność można powtórzyć maksymalnie 3 razy.

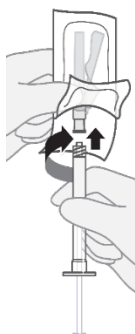
- NIE trzymać strzykawki za biały tłok.
- NIE potrząsać strzykawką.
- Jeśli biały tłok zostanie całkowicie wyjęty ze strzykawki, należy wyrzucić strzykawkę i skontaktować się z dostawcą leku Hulio, aby otrzymać nową strzykawkę. NIE podejmować próby ponownego wprowadzenia białego tłoka do strzykawki.

Krok 9 - Odłączyć strzykawkę od nasadki i dołączyć igłę do strzykawki



Usunąć nasadkę na fiolkę, odkręcając ją od strzykawki.

- NIE dotykać górnej końcówki strzykawki.
- NIE trzymać strzykawki za biały tłok.

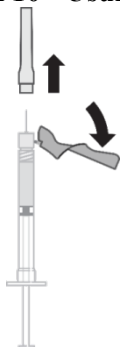


Dołączyć igłę do strzykawki, umieszczając końcówkę strzykawki w żółtej złączce igły. Przekręcić strzykawkę aż do stabilnego umocowania igły.

- Po stabilnym umocowaniu igły, wyrzucić przezroczyste opakowanie igły.

Przygotowanie dawki

Krok 10 - Usunąć różową osłonkę igły i zdjąć nasadkę igły.



Trzymać strzykawkę w pozycji igłą do góry.
Oderwać w dół różową osłonkę igły, a następnie zdjąć nasadkę igły, ciągnąc ją do góry. NIE przekreślać nasadki igły.

- NIE dotykać igły.
- Po zdjęciu NIE nakładać ponownie nasadki na igłę.

Krok 11 - Sprawdzić i dostosować ilość przepisanej dawki

Trzymać strzykawkę igłą do góry na poziomie oczu, tak aby wyraźnie zobaczyć ilość roztworu w strzykawce.

Ponownie sprawdzić na zaleceniu lekarza odpowiednią informację o przepisanej dawce leku. Delikatnie wsunąć tłok do strzykawki aż do momentu, gdy ilość leku w strzykawce będzie odpowiadała przepisanej dawce. Podczas wsuwania tłoka do strzykawki, z igły może wypłynąć nadmiar roztworu. Należy uważać, aby roztwór nie dostał się do oka. Ostrożnie położyć strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni.

- NIE wycierać igły ani strzykawki.

Wykonanie wstrzyknięcia leku Hulio

Krok 12 - Przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia

Przetrzeć skórę w wybranym miejscu wykonania wstrzyknięcia nowym wacikiem nasączonym alkoholem.

- Poczekać aż skóra samoistnie wyschnie – nie dmuchać.
- NIE dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Krok 13 - Uchwycić fałd skóry w miejscu wykonania wstrzyknięcia

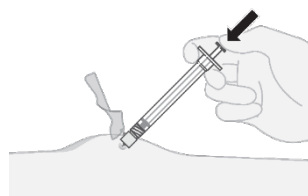


Delikatnie uchwycić oczyszczoną powierzchnię skóry i mocno przytrzymać.



Trzymając strzykawkę pod kątem 45° do powierzchni ciała, szybkim, krótkim ruchem wprowadzić całą igłę w skórę.

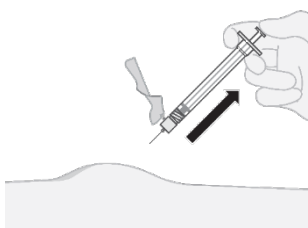
Krok 14 - Nacisnąć tłok strzykawki w celu wstrzyknięcia roztworu



Zwolnić ucisk fałdu skóry.

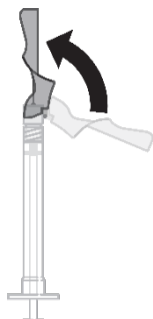
Nacisnąć biały tłok strzykawki aż do końca wstrzykując cały roztwór leku Hulio.

Krok 15 - Zakończyć podawanie wstrzyknięcia, usunąć strzykawkę i nałożyć osłonkę na igłę



Po podaniu całego roztworu znajdującego się w strzykawce, wyjąć igłę ze skóry.
Jeśli po zakończeniu wstrzyknięcia w miejscu jego wykonania wystąpi niewielkie krwawienie, należy delikatnie uciskać to miejsce przez kilka sekund z użyciem tamponu lub gazika.

- NIE pocierać miejsca wstrzyknięcia.



Delikatnie okręć igłę różową osłonką na igłę, umieszczając ją na miejscu. Odłożyć strzykawkę z zabezpieczoną igłą na robocze miejsce do przygotowywania wstrzyknięcia.

- NIE nakładać ponownie przezroczystej nasadki na igłę.

Wyrzucanie materiałów po wykonaniu wstrzyknięcia

Krok 16 - Usunąć strzykawkę i igłę

Wszystkie fiolki, strzykawki, nasadki na fiolki oraz igły są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. W **ŻADNYM WYPADKU** nie wolno używać ich powtórnie.

Zużytą strzykawkę, igłę, fiolkę i nasadkę na fiolkę umieścić w pojemniku na ostre odpady.

- NIE wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpady.
- NIE oddawać do recyklingu zużytego pojemnika na ostre odpady.
- Pojemnik należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Wszystkie pozostałe zużyte przedmioty oraz puste opakowanie wyrzucić do zwykłych odpadów domowych.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Hulio 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 przekaze także pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Hulio, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” należy zawsze nosić ze sobą w trakcie leczenia i przez okres 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio
3. Jak stosować lek Hulio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hulio
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje

Lek Hulio zawiera substancję czynną adalimumab, która wpływa na układ odpornościowy organizmu.

Lek Hulio jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- zapalenie stawów z związane z zapaleniem przyczepów ścięgien;
- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci.

Substancja czynna leku Hulio – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest inne białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki przyłączaniu się do TNF α lek Hulio powoduje łagodzenie procesu zapalnego w przebiegu tych chorób.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pacjent może najpierw otrzymać inne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Hulio można również stosować w leczeniu ciężkiego czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Hulio może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powodować poprawę funkcjonowania fizycznego.

Zazwyczaj lek Hulio stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Hulio.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien to choroby zapalne stawów, które zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjent może najpierw otrzymać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów związana z łuszczycą.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Wykazano, że lek Hulio może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powodować poprawę funkcjonowania fizycznego.

Łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci

Łuszczyca plackowata jest zapalną chorobą skóry, która powoduje występowanie czerwonych, złuszcających się zmian skórnych z tworzeniem strupów pokrytych srebrzystą łuską. Zmiany łuszcycowe mogą również występować w obrębie paznokci, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczycę powodują zaburzenia układu odpornościowego organizmu prowadzące do nasilonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Lek Hulio jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie są nieskuteczne lub niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Jej objawy mogą obejmować obecność tkliwych guzków i ropni, z których może sączyć się wydzielina ropna. Zmiany chorobowe najczęściej występują na skórze określonych obszarów ciała, takich jak fałdy podpiersiowe, doły pachowe, wewnętrzne powierzchnie ud, pachwiny i pośladki. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Hulio może powodować zmniejszenie liczby występujących u pacjenta guzków i ropni, a także łagodzić często związane z chorobą dolegliwości bólowe. Pacjent może najpierw otrzymać inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Hulio 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. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego może otrzymać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Tego rodzaju stan zapalny może prowadzić do zmniejszenia ostrości wzroku i (lub) obecności zmętnień w oku (czarne punkciki bądź cienkie linie przemieszczające się w polu widzenia). Działanie leku Hulio powoduje łagodzenie tego stanu zapalnego.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu:

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującego tylną część oka;
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym przednią część oka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio

Kiedy nie stosować leku Hulio

- 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 gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, np. gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz część „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Hulio i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ (w rzadkich przypadkach) takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub zakażenie występujące w jednym miejscu w ciele (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Hulio może zwiększyć się podatność na zakażenia. Osłabienie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica; zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty, bakterie bądź inne, nietypowe mikroorganizmy zakaźne; oraz posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Gruźlica

- Ponieważ u pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano przypadki gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania leku Hulio lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy kliniczne gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie RTG klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii nawet w przypadku zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Zakażenia związane z podróżowaniem / nawracające zakażenia

- Jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, w których często występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy poinformować o tym lekarza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), występuje u niego czynne zapalenie wątroby typu B lub jeśli pacjent sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz zleci wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV adalimumab może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa. W niektórych przypadkach (rzadko), zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia 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 Hulio. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Hulio. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub dentystyczne

- W przypadku planowanego u pacjenta zabiegu chirurgicznego lub dentystycznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Hulio. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów), np. stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować u pacjenta lek Hulio lub kontynuować podawanie tego leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zaburzenia widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych bądź też drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe, lecz osłabione formy bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy stosować takich szczepionek w czasie przyjmowania leku Hulio.
- Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Zaleca się, aby w możliwych przypadkach przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio wykonać u dzieci wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli matka otrzymywała lek Hulio 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. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Hulio występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać dostatecznej liczby krwinek zwalczających zakażenia lub hamujących krwawienie. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Rak

- U dzieci i dorosłych przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α bardzo rzadko występowały pewne rodzaje raka. U osób z długotrwałą, cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów może występować większe niż przeciętne ryzyko rozwoju chłoniaka (nowotwór układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwory krwi i szpiku kostnego). U pacjentów przyjmujących lek Hulio ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innego rodzaju raka może być większe. U pacjentów przyjmujących adalimumab rzadko obserwowano występowanie szczególnego ciężkiego typu chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę jednocześnie z lekiem Hulio, należy poinformować o tym lekarza.
- U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano także przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary skóry zmienione chorobowo lub jeśli istniejące zmiany bądź obszary zmieniają wygląd.
- U pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc, o nazwie przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), leczonych innym lekiem blokującym TNF α odnotowano przypadki nowotworów innych niż chłoniak. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- Leczenie lekiem Hulio może w rzadkich przypadkach powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku poniżej 2 lat.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 6 lat z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien i chorobą Leśniowskiego-Crohna.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 4 lat z łuszczycą plackowatą.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 12 lat z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych.
- Nie stosować ampułko-strzykawki zawierającej dawkę 40 mg w przypadku zaleconych dawek innych niż 40 mg.

Lek Hulio 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.

Nie należy stosować równocześnie leku Hulio i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept. Nie zaleca się równoczesnego podawania leku Hulio z anakinrą ani abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym poważnych zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Hulio może być przyjmowany łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 Hulio należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Hulio może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Hulio w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hulio może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Hulio mogą wystąpić zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbato 80

Jedna ampulko-strzykawka z lekiem Hulio zawiera 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta (lub dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy (zaburzenie genetyczne powodujące niezdolność organizmu do rozkładu fruktozy), przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

Lek zawiera także mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej ampulko-strzykawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbato 80 w każdej 40 mg wstępnie napełnionej strzykawce, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorbato mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Hulio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną moc leku Hulio, jeśli pacjent będzie potrzebować innej dawki leku.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka adalimumabu u dorosłych z tymi schorzeniami to dawka 40 mg podawana co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Hulio w dalszym ciągu podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Hulio.

Jeśli podczas stosowania leku Hulio u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 10 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Hulio tak długo, jak zaleci to lekarz. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 20 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 40 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 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 po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po upływie dwóch tygodni dawka

80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie, stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się, aby pacjent codziennie przemywał zmiany skórne środkiem antyseptycznym.

Młodzież z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się, aby pacjent codziennie przemywał zmiany skórne środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), 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 po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę) po upływie dwóch tygodni, a następnie dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała mniej niż 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni, 20 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 20 mg podawanej raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni, 40 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

W przypadku pacjentów wymagających podawania dawki mniejszej niż 40 mg należy stosować lek Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowany schemat dawkowania leku Hulio u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednego

dnia lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), dwa tygodnie później 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), a następnie dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej 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 Hulio to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie po 40 mg) po dwóch tygodniach. 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 Hulio to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. 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 obejmującym tylną część oka

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Hulio tak długo, jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Hulio można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Hulio można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do 17 lat, o masie ciała mniejszej niż 30 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

W przypadku pacjentów, którym przepisano dawkę mniejszą niż 40 mg, należy stosować lek Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub Hulio 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce (dostępne w aptece).

Sposób i droga podawania

Lek Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wykonywania wstrzyknięć leku Hulio podano w „Instrukcji użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hulio

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Hulio częściej niż zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o podaniu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Hulio

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien podać następną dawkę leku Hulio od razu po przypomnieniu sobie. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie stosowania leku Hulio

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Hulio 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 nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednak niektóre z nich mogą być ciężkie i wymagać natychmiastowego leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Hulio.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną:**

- ciężka wysypka, pokrzywka;
- obrzęk twarzy, dłoni lub stóp;
- trudności w oddychaniu lub przełykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp;
- bladeść skóry, zawroty głowy, utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców lub skłonność do krwawień.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza:**

- objawy kliniczne zakażenia, takie jak gorączka, nudności, rany, problemy dentystyczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy neurologiczne, takie jak mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni rąk bądź nóg;
- objawy raka skóry, takie jak powstanie guzka lub niegojącego się owrzodzenia;
- objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców, krwawienie, bladeść.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie płuc);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból kości i mięśni.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (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;
- łagodne 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;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny lub obrzęk oka/powiek;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- kołatanie serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- powstanie krwiaka (nagromadzenie się krwi poza naczyniem krwionośnym);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niestrawność, wzdęcie, zgaga;
- nadkwasota, refluks żołądkowo-przełykowy;
- zespół Sjögrena;
- powstawanie siniaków;
- swędząca wysypka;
- świąd, stan zapalny skóry (m.in. wyprysk);
- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie nowych objawów lub nasilenie się istniejących objawów łuszczycy (czerwona, łuszcząca się skóra);
- skurcze mięśni;

- krwimocz;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków;
- spowolnienie tempa gojenia się ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłków (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- czerniak;
- chłoniak (nowotwór układu limfatycznego);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako stan nazywany sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- uszkodzenia nerwów;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- nierównomierny rytm serca;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zatorowość płucna (zablokowanie tętnicy w płucu);
- gromadzenie się nadmiernych ilości płynu w jamie opłucnej;
- zapalenie trzustki;
- trudności w przełykaniu;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica pęcherzyka żółciowego;
- stłuszczenie wątroby (gromadzenie się tłuszczów w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- powstawanie blizn;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu;
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może powodować osłabienie siły mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);
- zatrzymanie akcji serca;
- włóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przerwanie ciągłości ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;

- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- zapalenie skóry z wysypką;
- rumień wielopostaciowy;
- zespół toczniopodobny;
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi);
- 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 się objawów stanu zapalnego skóry z towarzyszącym osłabieniem siły mięśni;
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Hulio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/ opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży) pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Hulio można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 8 tygodni (należy chronić lek przed światłem).

Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej, ampułko-strzykawkę **należy bezwzględnie użyć w ciągu 8 tygodni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hulio

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: monosodu glutaminian, sorbitol, metionina, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i woda do wstrzykiwań. (patrz punkt 2 – „Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbat 80”).

Jak wygląda lek Hulio i co zawiera opakowanie

Lek Hulio 40mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu – bezbarwnego lub o barwie jasnobrązowawo-żółtej.

Ampułko-strzykawka zawierająca lek Hulio to plastikowa strzykawka z korkiem oraz igłą z nasadką na igłę. Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawkę oraz 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem. Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Hulio jest także dostępny w fiolce do zastosowania u dzieci i młodzieży oraz we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Proszę dokładnie przeczytać instrukcję i wykonywać zawarte w niej zalecenia w podanej kolejności.
Lekarz, pielęgniarka lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia pokaże, w jaki sposób należy

przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Hulio przy użyciu ampułko-strzykawki. Jeśli jakkolwiek element instrukcji jest niezrozumiały, należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

Nie należy podejmować próby samodzielnego wykonania wstrzyknięcia przed nauczeniem się techniki przygotowania i wykonywania wstrzykiwań. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub opiekun.

Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę 40 mg adalimumabu i jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Roztworu leku Hulio nie wolno mieszać z żadnym innym lekiem.

Aby ułatwić zapamiętanie dni tygodnia, w których należy wykonać wstrzyknięcie leku Hulio, można odnotowywać daty w kalendarzu lub dzienniczku.

Przed rozpoczęciem podawania leku

Wybrać spokojne, dobrze oświetlone, czyste i płaskie miejsce i przygotować wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia.

Niezbędne materiały:

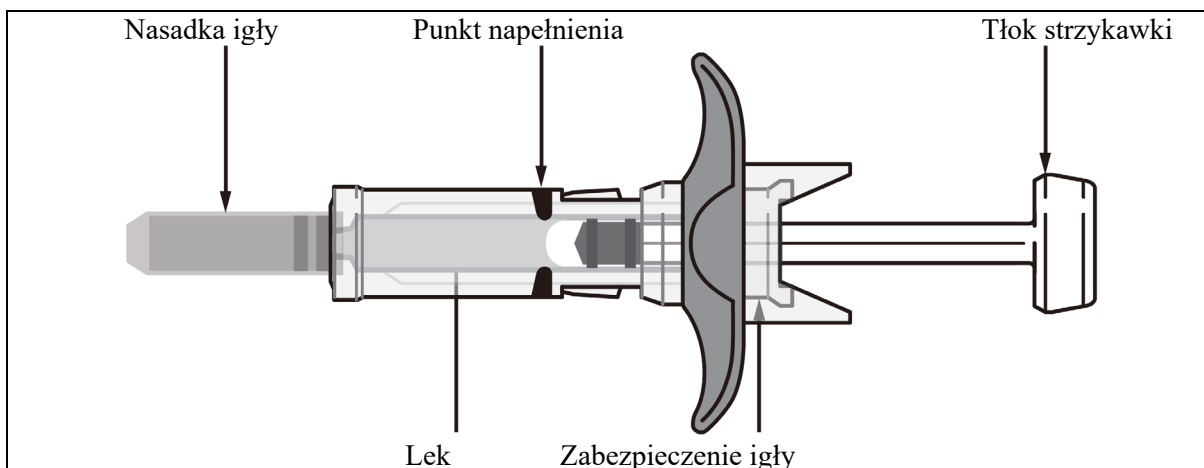
- 1 ampułko-strzykawka
- 1 gazik nasączony alkoholem (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 pojemnik na ostre odpady (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 tampon z waty lub gazik (niedołączony do opakowania leku Hulio)

W przypadku braku wszystkich potrzebnych materiałów należy zwrócić się do pielęgniarki lub farmaceuty.

Przygotowanie ampułko-strzykawki

Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2–8°C).

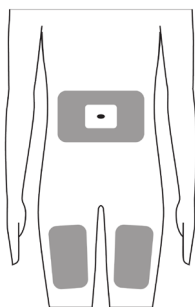
- Wyjąć jedną ampułko-strzykawkę z lodówki co najmniej 30 minut przed zamierzonym użyciem, tak aby zawartość osiągnęła temperaturę pokojową.
 - NIE ogrzewać strzykawki za pomocą innych źródeł ciepła, takich jak kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda.
 - NIE umieszczać strzykawki z powrotem w lodówce po osiągnięciu przez nią temperatury pokojowej.
- Sprawdzić termin ważności podany na strzykawce.
 - NIE stosować strzykawki po upływie terminu ważności.
- Sprawdzić poziom objętości leku w strzykawce (w punkcie lub w pobliżu punktu napełnienia) (może być konieczne delikatne wstrząśnięcie strzykawką, aby zobaczyć roztwór). Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.
 - NIE stosować strzykawki, jeśli poziom objętości leku nie znajduje się w pobliżu punktu napełnienia.
 - NIE stosować strzykawki, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.



Etapy wykonania wstrzyknięcia

Przy każdym wykonaniu wstrzyknięcia leku Hulio z użyciem ampułko-strzykawki należy dokładnie przestrzegać następującej instrukcji:

Krok 1 - Wybrać i przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia



Brzuch lub uda

Lek Hulio w ampułko-strzykawce jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Lek należy wstrzykiwać w udo lub brzuch.

Za każdym razem należy sukcesywnie zmieniać miejsce wykonania wstrzyknięcia i zachować odległość co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzyknięć w brzuch należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka.

- NIE wykonywać wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest zaczerwieniona, stwardniała, bolesna lub występuje na niej siniak.
- NIE wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których występują blizny lub rozstępy.
- U pacjentów z łuszczycą leku NIE należy podawać w okolicy uniesionej, pogrubiałej, zaczerwienionej lub łuszczącej się skóry oraz w miejscu zmienionym chorobowo.
- NIE wykonywać wstrzyknięć poprzez ubranie. Należy podwinąć wszelkie części odzieży, które mogą zasłaniać miejsce wykonania wstrzyknięcia.

Krok 2 - Umyć ręce

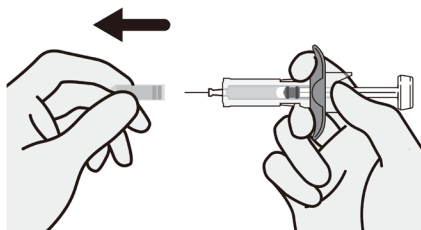
Umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 3 - Przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia

Przetrzeć skórę w wybranym miejscu wykonania wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

- Poczekać, aż skóra samoistnie wyschnie – nie dmuchać.
- NIE dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia.

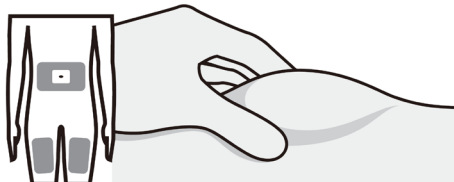
Krok 4 - Zdjąć zabezpieczenie igły



Zdjąć prostym ruchem nasadkę z igły. Jeśli z igły wycieknie kilka kropel roztworu, jest to prawidłowe. Ponadto mogą być widoczne pęcherzyki powietrza, również jest to prawidłowe.

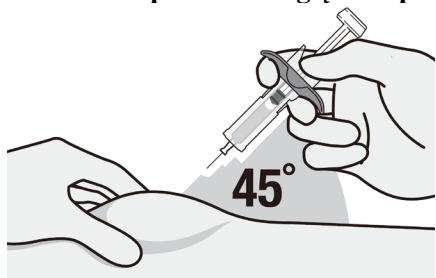
- NIE zdejmować nasadki z igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy na wstrzyknięcie.
- NIE przekręcać ani zginać nasadki na igłę podczas jej zdejmowania, ponieważ może dojść do uszkodzenia igły.
- NIE dotykać ani przesuwając tłoka w żadnym przypadku.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę. NIE dotykać igły palcami ani NIE dopuszczać do kontaktu igły z innymi przedmiotami.
- NIE usuwać pęcherzyków powietrza.
- NIE używać ampułko-strzykawki, jeśli zostanie upuszczona po zdjęciu nasadki z igły.

Krok 5 - Uchwycić i przytrzymać w miejscu wykonania wstrzyknięcia



Delikatnie uchwycić i mocno przytrzymać fałd skóry w miejscu wykonania wstrzyknięcia.

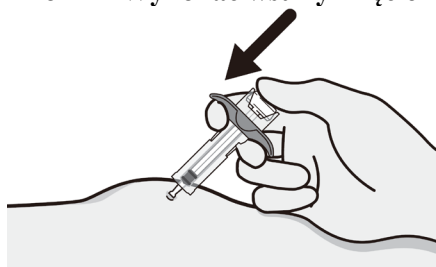
Krok 6 - Wprowadzić igłę w odpowiednie miejsce



Trzymając strzykawkę pod kątem 45° do powierzchni ciała, szybkim, krótkim ruchem wprowadzić igłę w skórę.

Należy zachować ostrożność i unikać kontaktu igły z palcami przytrzymującymi skórę w miejscu wstrzyknięcia.

Krok 7 - Wykonać wstrzyknięcie leku Hulio



Po wprowadzeniu całej igły pod skórę zwolnić ucisk fałdu skóry.

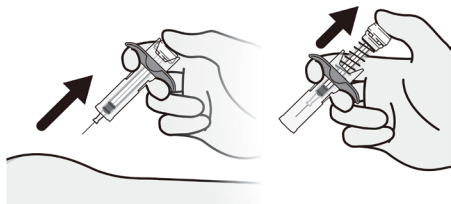
Powoli nacisnąć tłok strzykawki do końca aż zostanie wstrzyknięty cały lek ze strzykawki.

Jeśli tłok nie zostanie przesunięty do końca, po wykonaniu wstrzyknięcia nie zostanie uruchomione zabezpieczenie igły.

NIE przesuwając, przekręcać ani obracać strzykawki podczas wykonywania wstrzyknięcia.

Krok 8 - Zakończyć podawanie wstrzyknięcia i wyjąć strzykawkę

Wyjąć strzykawkę z miejsca wykonania wstrzyknięcia, trzymając ją pod tym samym kątem, jak podczas wprowadzenia igły i zwolnić kciuk z tłoka.



Każda ampułko-strzykawka jest wyposażona w zabezpieczenie cofające i osłaniające igłę po zwolnieniu tłoka strzykawki. Jeśli igła nie cofnie się, należy ostrożnie umieścić strzykawkę w pojemniku na ostre odpady, aby uniknąć skałeczenia.

Jeśli po zakończeniu wstrzyknięcia w miejscu jego wykonania wystąpi niewielkie krwawienie, należy delikatnie uciskać to miejsce przez kilka sekund z użyciem tamponu lub gazika - NIE pocierać miejsca wykonania wstrzyknięcia. W razie potrzeby przykryć miejsce wykonania wstrzyknięcia plastrem.

Krok 9 - Usunąć strzykawkę i nasadkę na igłę

Umieścić zużytą strzykawkę i nasadkę na igłę w odpowiednim pojemniku na ostre odpady.

Należy sprawdzić u dostawcy materiałów do ochrony zdrowia jak prawidłowo usuwać zapelniony pojemnik na ostre odpady.

- NIE używać powtórnie strzykawki.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę.
- NIE wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki.
- NIE oddawać do recyklingu zużytego pojemnika na ostre odpady.
- Pojemnik należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Hulio 40mg 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 przekaze także pacjentowi „Kartę przypominającą dla pacjenta” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku Hulio, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „Kartę przypominającą dla pacjenta” należy zawsze nosić ze sobą w trakcie leczenia i przez okres 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio
3. Jak stosować lek Hulio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hulio
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Hulio i w jakim celu się go stosuje

Lek Hulio zawiera substancję czynną adalimumab, która wpływa na układ odpornościowy organizmu.

Lek Hulio jest wskazany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalne zapalenie stawów;
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- łuszczyca;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych;
- choroba Leśniowskiego-Crohna;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci.

Substancja czynna leku Hulio – adalimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem w organizmie.

Celem adalimumabu jest inne białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje w zwiększonym stężeniu w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki przyłączaniu się do TNF α lek Hulio powoduje łagodzenie procesu zapalnego w przebiegu tych chorób.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych. W przypadku czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego pacjent może najpierw otrzymać inne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Lek Hulio można również stosować w leczeniu ciężkiego czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Wykazano, że lek Hulio może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powodować poprawę funkcjonowania fizycznego.

Zazwyczaj lek Hulio stosuje się z metotreksatem. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Hulio.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgien

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie związane z zapaleniem przyczepów ścięgien to choroby zapalne stawów, które zwykle pojawiają się w dzieciństwie.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat oraz zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjent może najpierw otrzymać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgien.

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów związana z łuszczycą.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Wykazano, że lek Hulio może spowalniać szybkość rozwoju uszkodzeń chrząstki i kości stawów spowodowanych przez chorobę i powodować poprawę funkcjonowania fizycznego

Łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci

Łuszczyca plackowata jest zapalną chorobą skóry, która powoduje występowanie czerwonych, złuszcających się zmian skórnych z tworzeniem strupów pokrytych srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować w obrębie paznokci, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczycę powodują zaburzenia układu odpornościowego organizmu prowadzące do nasilonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Lek Hulio jest także stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapia promieniowaniem UV są nieskuteczne lub niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Jej objawy mogą obejmować obecność tkliwych guzków i ropni, z których może sączyć się wydzielina ropna. Zmiany chorobowe najczęściej występują na skórze określonych obszarów ciała, takich jak fałdy podpiersiowe, doły pachowe, wewnętrzne powierzchnie ud, pachwiny i pośladki. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Lek Hulio może powodować zmniejszenie liczby występujących u pacjenta guzków i ropni, a także łagodzić często związane z chorobą dolegliwości bólowe. Pacjenci mogą najpierw otrzymywać inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie nastąpi zadowalająca poprawa, pacjenci otrzymują lek Hulio.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną jelit.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Pacjent z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Hulio 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. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego może otrzymać najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, pacjent otrzyma lek Hulio w celu zmniejszenia nasilenia objawów klinicznych choroby.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych i dzieci

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej. Tego rodzaju stan zapalny może prowadzić do zmniejszenia ostrości wzroku i (lub) obecności zmętnień w oku (czarne punkciki bądź cienkie linie przemieszczające się w polu widzenia). Działanie leku Hulio powoduje łagodzenie tego stanu zapalnego.

Lek Hulio jest stosowany w leczeniu:

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującego tylną część oka;

- dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka obejmującym przednią część oka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Hulio

Kiedy nie stosować leku Hulio

- 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 gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta wystąpią objawy zakażenia, np. gorączka, rany, uczucie zmęczenia, problemy z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o ciężkiej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz część „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcja alergiczna

Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka, należy przerwać wstrzykiwanie leku Hulio i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ (w rzadkich przypadkach) takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub zakażenie występujące w jednym miejscu w ciele (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Hulio może zwiększyć się podatność na zakażenia. Osłabienie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Mogą to być ciężkie zakażenia, takie jak gruźlica; zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty, bakterie bądź inne, nietypowe mikroorganizmy zakaźne; oraz posocznica (zakażenie krwi). W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Gruźlica

- Ponieważ u pacjentów leczonych adalimumabem odnotowano przypadki gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania leku Hulio lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują objawy kliniczne gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz badania przesiewowe (na przykład zdjęcie RTG klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „Karty przypominającej dla pacjenta”. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na gruźlicę. Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii nawet w przypadku zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub innego zakażenia, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Zakażenia związane z podróżowaniem / nawracające zakażenia

- Jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, w których często występują zakażenia grzybicze, takie jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy poinformować o tym lekarza.
- Należy poinformować lekarza, jeśli w przeszłości u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne schorzenia zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

Wirus zapalenia wątroby typu B

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), występuje u niego czynne zapalenie wątroby typu B lub jeśli pacjent sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV. Lekarz zleci wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV adalimumab może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa. W niektórych (rzadkich) przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja zakażenia 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 Hulio. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Hulio. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia takich jak gorączka, rany, uczucie zmęczenia lub problemy z zębami.

Zabiegi chirurgiczne lub dentystyczne

- W przypadku planowanego u pacjenta zabiegu chirurgicznego lub dentystycznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Hulio. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Hulio.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów), np. stwardnienie rozsiane, lekarz zdecyduje, czy można zastosować u pacjenta lek Hulio lub kontynuować podawanie tego leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak zaburzenia widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych bądź też drętwienie lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Niektóre szczepionki zawierają żywe lecz osłabione formy bakterii lub wirusów, które mogą powodować zakażenia i nie należy stosować takich szczepionek w czasie przyjmowania leku Hulio.
- Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
- Zaleca się, aby w możliwych przypadkach przed rozpoczęciem stosowania leku Hulio wykonać u dzieci wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
- Jeśli matka otrzymywała lek Hulio 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. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, aby mogli zdecydować, czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Hulio występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów organizm może nie wytwarzać dostatecznej liczby krwinek zwalczających zakażenia lub hamujących krwawienie. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Rak

- U dzieci i dorosłych przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF α bardzo rzadko występowały pewne rodzaje raka. U osób z długotrwałą, cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów może występować większe niż przeciętne ryzyko rozwoju chłoniaka (nowotwór układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwory krwi i szpiku kostnego). U pacjentów przyjmujących lek Hulio ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innego rodzaju raka może być większe. U pacjentów przyjmujących adalimumab rzadko obserwowano występowanie szczególnego, ciężkiego typu chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub merkaptopuryną. Jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub merkaptopurynę jednocześnie z lekiem Hulio, należy poinformować o tym lekarza.
- U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano także przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe obszary skóry zmienione chorobowo lub jeśli istniejące zmiany bądź obszary zmieniają wygląd.
- U pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc, o nazwie przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), leczonych innym lekiem blokującym TNF α odnotowano przypadki nowotworów innych niż chłoniak. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF α jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunologiczne

- Leczenie lekiem Hulio może w rzadkich przypadkach powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku poniżej 2 lat.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 6 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien i chorobą Leśniowskiego-Crohna.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 4 lat z łuszczycą plackowatą.
- Nie należy podawać leku Hulio dzieciom w wieku poniżej 12 lat z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych.
- Nie stosować wstrzykiwacza zawierającego dawkę 40 mg w przypadku zaleconych dawek innych niż 40 mg.

Lek Hulio 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.

Nie należy stosować równocześnie leku Hulio i leków zawierających substancje czynne anakinra lub abatacept. Nie zaleca się równoczesnego podawania leku Hulio z anakinrą ani abataceptem ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Lek Hulio może być przyjmowany łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), kortykosteroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Hulio.
- 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 Hulio należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała adalimumab w okresie ciąży, w porównaniu z matkami chorującymi na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumab.
- Lek Hulio może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Hulio w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Hulio w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Hulio może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Hulio mogą wystąpić zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi) i zaburzenia widzenia.

Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbat 80

Jeden wstrzykiwacz z lekiem Hulio zawiera 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta (lub dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub rozpoznano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy (zaburzenie genetyczne powodujące niezdolność organizmu do rozkładu fruktozy), przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

Lek zawiera także mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednym wstrzykiwaczu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdym 40-miligramowym wstrzykiwaczu, co odpowiada stężeniu 1,0 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Hulio

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Lekarz może przepisać inną moc leku Hulio, jeśli pacjent będzie potrzebować innej dawki leku.

Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka adalimumabu u dorosłych z tymi schorzeniami to dawka 40 mg podawana co drugi tydzień w pojedynczej dawce.

W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Hulio w dalszym ciągu podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Hulio.

Jeśli podczas stosowania leku Hulio u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie podaje się metotreksatu, lekarz może zalecić podawanie 40 mg adalimumabu raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 10 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgien

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień.

Dorośli z łuszczycą

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z łuszczycą stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie, po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Hulio tak długo, jak zaleci to lekarz. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z łuszczycą plackowatą

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 15 kg do mniej niż 30 kg:
Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 20 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 20 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 20 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:
Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 40 mg, a po upływie jednego tygodnia również dawka 40 mg. Następnie zwykle stosowana dawka to 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 po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie po upływie dwóch tygodni dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie, stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się, aby pacjent codziennie przemywał zmiany skórne środkiem antyseptycznym.

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych

Zalecana dawka leku Hulio to dawka początkowa 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia, dawka 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Zaleca się, aby pacjent codziennie przemywał zmiany skórne środkiem antyseptycznym.

Dorośli z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Zwykle stosowany schemat dawkowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), 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 po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), kolejną dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę) po upływie dwóch tygodni, a następnie dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dzieci i młodzież z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała mniej niż 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania adalimumabu to początkowo 40 mg, a następnie po upływie dwóch tygodni, 20 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.

Następnie zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 20 mg podawanej raz na tydzień.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg:

Zwykle stosowany schemat dawkowania to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie dwóch tygodni, 40 mg. Jeśli konieczne jest uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać dawkę początkową 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).

Następnie zwykle stosowana dawka to 40 mg co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej raz na tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

W przypadku pacjentów wymagających podawania dawki mniejszej niż 40 mg należy stosować lek Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

Dorośli z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Zwykle stosowany schemat dawkowania leku Hulio u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednego dnia lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), dwa tygodnie później 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), a następnie dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Jeśli ta dawka nie jest wystarczająco skuteczna, lekarz może zwiększyć częstość dawkowania do dawki 40 mg podawanej 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 Hulio to początkowo 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie po 40 mg) po dwóch tygodniach. 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 Hulio to początkowo 160 mg (cztery wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg w ciągu jednej doby) po dwóch tygodniach. 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 obejmującym tylną część oka

Zazwyczaj u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka stosuje się dawkę początkową 80 mg (dwa wstrzyknięcia po 40 mg na dobę), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg co drugi tydzień. Należy kontynuować wstrzykiwanie leku Hulio tak długo, jak zaleci to lekarz.

W nieinfekcyjnym zapaleniu błony naczyniowej oka w czasie stosowania leku Hulio można kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów lub innych leków, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Hulio można również stosować jako jedyny lek.

Dzieci i młodzież z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat do 17 lat, o masie ciała mniejszej niż 30 kg:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 20 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 40 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i większej:

Zwykle stosowana dawka leku Hulio to 40 mg co drugi tydzień w połączeniu z metotreksatem.

Lekarz może również przepisać dawkę początkową 80 mg, która zostanie podana na jeden tydzień przed rozpoczęciem podawania zwykle stosowanej dawki.

W przypadku pacjentów, którym przepisano dawkę mniejszą niż 40 mg, należy stosować lek Hulio 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub Hulio 40 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce (dostępne w aptece).

Sposób i droga podawania

Lek Hulio podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje dotyczące wykonywania wstrzyknięć leku Hulio podano w „Instrukcji użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Hulio

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Hulio częściej niż zalecono, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o podaniu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Hulio

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien podać następną dawkę leku Hulio od razu po przypomnieniu sobie. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie stosowania leku Hulio

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Hulio 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 nasilenie łagodne do umiarkowanego. Jednak niektóre z nich mogą być ciężkie i wymagać natychmiastowego leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić przez co najmniej 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Hulio.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy niezwłocznie zwrócić się po pomoc medyczną:**

- ciężka wysypka, pokrzywka;
- obrzęk twarzy, dłoni lub stóp;
- trudności w oddychaniu lub przełykaniu;
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp;
- błądliwość skóry, zawroty głowy, utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców lub skłonność do krwawień.

W razie stwierdzenia któregośkolwiek z poniższych objawów **należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza:**

- objawy kliniczne zakażenia, takie jak gorączka, nudności, rany, problemy dentystyczne, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu, uczucie osłabienia lub zmęczenia bądź kaszel;
- objawy neurologiczne, takie jak mrowienie, drętwienie, podwójne widzenie lub osłabienie siły mięśni rąk bądź nóg;
- objawy raka skóry, takie jak powstanie guzka lub niegojącego się owrzodzenia;

- objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, powstawanie sińców, krwawienie, bladość.

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd);
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie płuc);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- nudności i wymioty;
- wysypka;
- ból kości i mięśni.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ciężkie zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa);
- zakażenia jelitowe (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;
- łagodne 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;
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy;
- zaburzenia widzenia;
- stan zapalny lub obrzęk oka/powiek;
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi);
- kołatanie serca;
- wysokie ciśnienie tętnicze;
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca;
- powstanie krwaka (nagromadzenie się krwi poza naczyniem krwionośnym);
- kaszel;
- astma;
- duszność;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- niestrawność, wzdęcie, zgaga;
- nadkwasota, refluks żołądkowo-przełykowy;
- zespół Sjögrena;
- powstawanie siniaków;
- swędząca wysypka;
- świąd, stan zapalny skóry (m.in. wyprysk);

- łamliwość paznokci;
- zwiększona potliwość;
- wypadanie włosów;
- wystąpienie nowych objawów lub nasilenie się istniejących objawów łuszczycy (czerwona, łuszcząca się skóra);
- skurcze mięśni;
- krwimocz;
- dolegliwości ze strony nerek;
- bóle w klatce piersiowej;
- obrzęki;
- gorączka;
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub powstawania siniaków;
- spowolnienie tempa gojenia się ran.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie);
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zakażenia oka;
- zakażenia bakteryjne;
- zapalenie uchyłków (zapalenie i zakażenie jelita grubego);
- czerniak;
- chłoniak (nowotwór układu limfatycznego);
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako stan nazywany sarkoidozą);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- drżenie;
- uszkodzenia nerwów;
- udar;
- utrata słuchu, szumy w uszach;
- nierównomierny rytm serca;
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc);
- zatorowość płucna (zablokowanie tętnicy w płucu);
- gromadzenie się nadmiernych ilości płynu w jamie opłucnej;
- zapalenie trzustki;
- trudności w przełykaniu;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica pęcherzyka żółciowego;
- stłuszczenie wątroby (gromadzenie się tłuszczów w komórkach wątroby);
- nocne poty;
- powstawanie blizn;
- nieprawidłowy rozpad mięśni;
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów);
- zaburzenia snu (częste budzenie się);
- impotencja;
- stany zapalne.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- białaczka (nowotwór krwi i szpiku kostnego);
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem;
- stwardnienie rozsiane;
- zaburzenia neurologiczne (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może powodować osłabienie siły mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia);

- zawał serca (zatrzymanie akcji serca);
- włóknienie płuc (bliznowacenie płuc);
- perforacja jelita (przerwanie ciągłości ściany jelita);
- zapalenie wątroby;
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B;
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta);
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę);
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi;
- zapalenie skóry z wysypką;
- rumień wielopostaciowy;
- zespół toczniopodobny;
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi);
- 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 się objawów stanu zapalnego skóry z towarzyszącym osłabieniem siły mięśni;
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 Hulio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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 Hulio można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 8 tygodni (należy chronić lek przed światłem).

Po wyjęciu z lodówki, przechowywany w temperaturze pokojowej, wstrzykiwacz **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 8 tygodni lub wyrzucić**, nawet wtedy gdy zostanie ponownie umieszczony w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hulio

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki to: monosodu glutaminian, sorbitol, metionina, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 – „Lek Hulio zawiera sól, sorbitol i polisorbat 80”).

Jak wygląda lek Hulio i co zawiera opakowanie

Lek Hulio 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml przezroczystego lub lekko opalizującego roztworu – bezbarwnego lub o barwie jasnobrazowawo-żółtej.

Wykonany z plastiku wstrzykiwacz zawierający lek Hulio posiadający korek oraz igłę z nasadką na igłę. Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy oraz 2, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Hulio jest także dostępny w fiolce do zastosowania u dzieci i młodzieży oraz w ampułko-strzykawce.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze. <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Proszę dokładnie przeczytać instrukcję i wykonywać zawarte w niej zalecenia w podanej kolejności. Lekarz, pielęgniarka lub inny fachowy pracownik ochrony zdrowia pokaże, w jaki sposób należy przygotować i wykonać wstrzyknięcie leku Hulio przy użyciu wstrzykiwacza. Jeśli jakkolwiek element instrukcji jest niezrozumiały, należy zapytać lekarza lub pielęgniarkę.

Nie należy podejmować próby samodzielnego wykonania wstrzyknięcia przed nauczeniem się techniki przygotowania i wykonywania wstrzykiwań. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub opiekun.

Każdy wstrzykiwacz zawiera adalimumab w dawce 40 mg i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Roztworu leku Hulio nie wolno mieszać z żadnym innym lekiem.

Aby ułatwić zapamiętanie dni tygodnia, w których należy wykonać wstrzyknięcie leku Hulio, można odnotowywać daty w kalendarzu lub dzienniczku.

Przed rozpoczęciem podawania leku

Wybrać spokojne, dobrze oświetlone, czyste i płaskie miejsce i przygotować wszystkie materiały potrzebne do wykonania wstrzyknięcia samodzielnie lub przez inną osobę.

Niezbędne materiały:

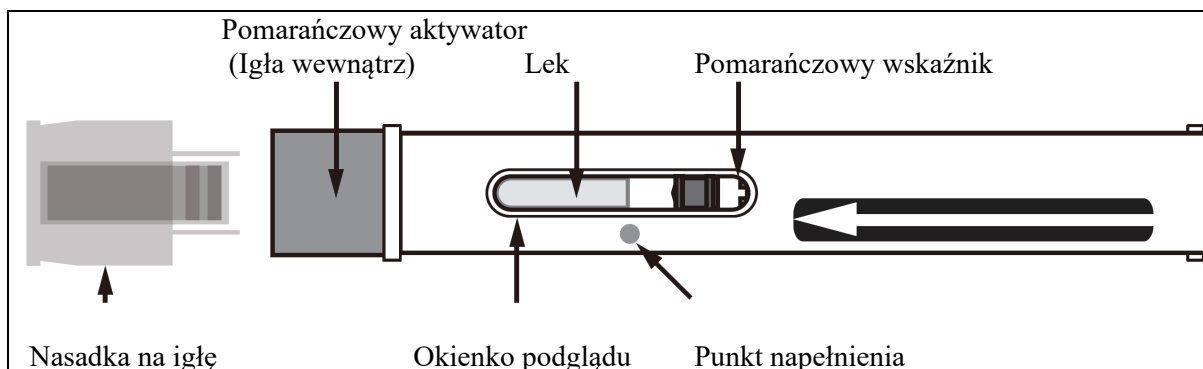
- 1 wstrzykiwacz
- 1 gazik nasączony alkoholem (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 pojemnik na ostre odpady (niedołączony do opakowania leku Hulio)
- 1 tampon z waty lub gazik (niedołączony do opakowania leku Hulio)

W przypadku braku wszystkich potrzebnych materiałów należy zwrócić się do pielęgniarki lub farmaceuty.

Przygotowanie wstrzykiwacza

Wstrzykiwacz należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2–8°C).

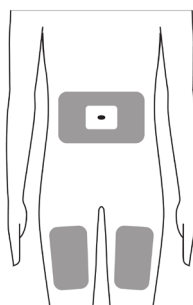
- Wyjąć pojedynczy wstrzykiwacz z lodówki co najmniej 30 minut przed zamierzonym użyciem, tak aby zawartość osiągnęła temperaturę pokojową.
 - NIE ogrzewać wstrzykiwacza za pomocą innych źródeł ciepła, takich jak kuchenka mikrofalowa lub gorąca woda.
 - NIE umieszczać wstrzykiwacza z powrotem w lodówce po osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej.
- Sprawdzić termin ważności podany na wstrzykiwaczu.
 - NIE stosować wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.
- Sprawdzić poziom objętości leku w okienku podglądu (w punkcie lub w pobliżu punktu napełnienia) (może być konieczne delikatne wstrząśnięcie wstrzykiwaczem, aby to zobaczyć). Sprawdzić, czy płyn jest przezroczysty, bezbarwny i nie zawiera cząstek stałych.
 - NIE stosować wstrzykiwacza, jeśli poziom objętości leku nie znajduje się w pobliżu punktu napełnienia.
 - NIE stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.



Etapy wykonania wstrzyknięcia

Przy każdym wykonaniu wstrzyknięcia leku Hulio z użyciem wstrzykiwacza należy dokładnie przestrzegać następującej instrukcji:

Krok 1 - Wybrać i przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia



Brzuch lub uda

Lek Hulio we wstrzykiwaczu jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Lek należy wstrzykiwać w udo lub brzuch.

Za każdym razem należy sukcesywnie zmieniać miejsce wykonania wstrzyknięcia i zachować odległość co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.

W przypadku wstrzyknięć w brzuch należy zachować odległość co najmniej 5 cm od pępka.

- NIE wykonywać wstrzyknięcia w miejscach, w których skóra jest zaczerwieniona, stwardniała, bolesna lub występuje na niej siniak.
- NIE wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których występują blizny lub rozstępy.
- U pacjentów z łuszczycą leku NIE należy podawać w okolicy uniesionej, pogrubiałej, zaczerwienionej lub łuszczącej się skóry oraz w miejscu zmienionym chorobowo.
- NIE wykonywać wstrzyknięć poprzez ubranie. Należy podwinąć wszelkie części odzieży, które mogą zasłaniać miejsce wykonania wstrzyknięcia.

Krok 2 - Umyć ręce

Umyć ręce wodą z mydłem.

Krok 3 - Przygotować miejsce wykonania wstrzyknięcia

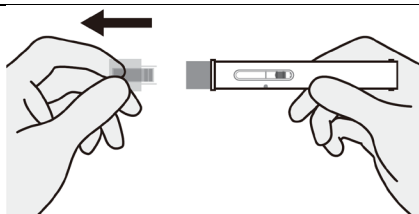
Przetrzeć skórę w wybranym miejscu wykonania wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem.

- Poczekać, aż skóra samoistnie wyschnie – nie dmuchać.
- NIE dotykać ponownie skóry w tej okolicy przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Krok 4 - Zdjąć zabezpieczenie wstrzykiwacza

Zdjąć prostym ruchem nasadkę na igłę ze wstrzykiwacza. Jeśli z igły wycieknie kilka kropel płynu, jest to prawidłowe. Ponadto mogą być widoczne pęcherzyki powietrza, również jest to prawidłowe.

- NIE zdejmować nasadki z igły, dopóki pacjent nie będzie gotowy na wstrzyknięcie.



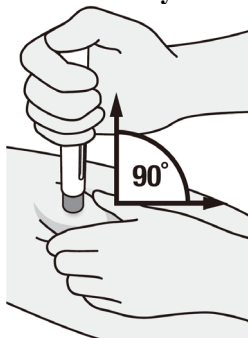
- Zdjąć nasadkę na igłę ze wstrzykiwacza prostym ruchem. NIE przekręcać nasadki.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę. NIE dotykać igły palcami ani NIE dopuszczać do kontaktu igły z innymi przedmiotami.
- NIE dotykać palcami pomarańczowego aktywatora (miejsca wyjścia igły).
- NIE stosować wstrzykiwacza, który został upuszczony na twardą powierzchnię. Elementy wewnątrz wstrzykiwacza mogły ulec zniszczeniu.
- NIE stosować wstrzykiwacza, jeśli brakuje nasadki na igłę lub jest ona nieprawidłowo założona.

Krok 5 - Uchwycić i przytrzymać miejsce wykonania wstrzyknięcia



Delikatnie uchwycić i mocno przytrzymać fałd skóry w miejscu wykonania wstrzyknięcia.

Krok 6 - Umieścić wstrzykiwacz



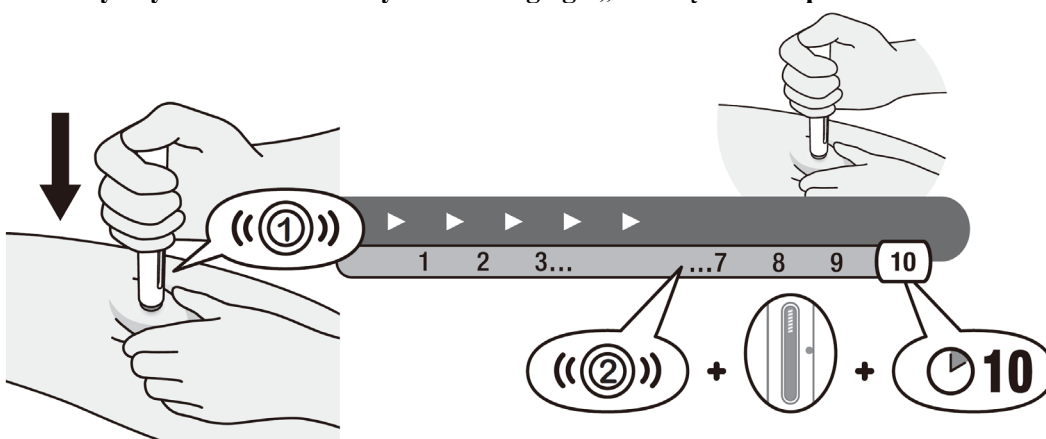
Umieścić końcówkę wstrzykiwacza z pomarańczowym aktywatorem w miejscu wykonania wstrzyknięcia.

Trzymać wstrzykiwacz pod kątem 90° stopni do miejsca wstrzyknięcia w ten sposób, aby widzieć okienko podglądu.

Należy zachować ostrożność i uniknąć kontaktu wstrzykiwacza z palcami przytrzymującymi skórę w miejscu wstrzyknięcia.

Krok 7 - Rozpocząć wstrzyknięcie

Krok 8 - Przytrzymać do chwili usłyszenia drugiego „kliknięcia” lub przez 10 sekund.



Krok 7

Mocno przyłożyć wstrzykiwacz do miejsca wykonania wstrzyknięcia, aby uruchomić pomarańczowy aktywator i rozpocząć wstrzyknięcie.

Krok 8

Przytrzymać wstrzykiwacz w miejscu wykonania wstrzyknięcia do czasu, gdy nastąpi jedno lub wszystkie zdarzenia:

- nastąpi drugie „kliknięcie”;

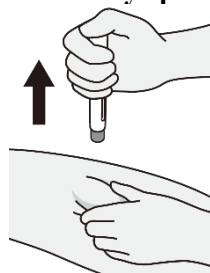
Po usłyszeniu pierwszego „kliknięcia” w dalszym ciągu trzymać wstrzykiwacz. Pierwsze „kliknięcie” oznacza rozpoczęcie wstrzyknięcia.

- upłyne 10 sekund;
- pomarańczowy wskaźnik zatrzyma się i całkowicie zablokuje okienko podglądu.

W okienku podglądu pomarańczowy aktywator wskazuje etap wstrzyknięcia.

- NIE przesuwac, przekreczac ani obracac wstrzykiwacza podczas wykonywania wstrzyknięcia.

Krok 9 - Zakończyć podawanie wstrzyknięcia i usunąć wstrzykiwacz



Natychmiast usunąć wstrzykiwacz z miejsca wykonania wstrzyknięcia.

Jeśli po zakończeniu wstrzyknięcia w miejscu jego wykonania wystąpi niewielkie krwawienie, należy delikatnie uciskać to miejsce przez kilka sekund z użyciem tamponu lub gazika - NIE pocierać miejsca wykonania wstrzyknięcia. W razie potrzeby przykryć miejsce wykonania wstrzyknięcia plastrem.

Krok 10 - Usunąć wstrzykiwacz i nasadkę na igłę

Umieścić zużyty wstrzykiwacz i nasadkę na igłę w odpowiednim pojemniku na ostre odpady.

Należy sprawdzić u dostawcy materiałów do ochrony zdrowia jak prawidłowo usuwać zapełniony pojemnik na ostre odpady.

- NIE używać powtórnie wstrzykiwacza.
- NIE nakładać ponownie nasadki na igłę.
- NIE wyrzucać pojemnika na ostre odpady do domowego pojemnika na odpadki.
- NIE oddawać do recyklingu zużytego pojemnika na ostre odpady.
- Pojemnik należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

