

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Jedna ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Jeden wstrzykiwacz 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Libmyris 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 (DMARDs, ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

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

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt Libmyris 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 DMARD okazała się niewystarczająca. Produkt Libmyris 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 z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Produkt Libmyris jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym ZZSK, gdy odpowiedź na standardowe leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Produkt Libmyris jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego ŁZS u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki DMARD okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów obwodowych mierzoną radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczycyca

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

Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

Produkt Libmyris jest wskazany w leczeniu czynnego HS (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie układowe HS (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Libmyris, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Libmyris należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi).

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu umożliwiające taką opcję.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Przerwanie podawania leku

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania adalimumabu, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

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

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

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

Łuszczyca

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

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS)

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

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

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Libmyris 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Libmyris 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 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Libmyris, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Libmyris. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania 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.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Libmyris 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki Libmyris do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Zalecany schemat dawkowania produktu Libmyris w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). 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.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawki do 40 mg produktu Libmyris co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2–8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Libmyris u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Libmyris u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie adalimumabem jest ograniczone. Leczenie produktem Libmyris można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od

rozpoczęcia leczenia produktem Libmyris, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampulko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampulko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris dzieciom, które wymagają podania dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu umożliwiające taką opcję.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

Zalecana dawka produktu Libmyris u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Libmyris podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

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

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

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

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

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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

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

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

Adalimumabu nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku poniżej 6 lat.

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

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Libmyris u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 3). Produkt Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

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

Masa ciała pacjenta	Schemat dawkowania
15 kg do < 30 kg	-
≥ 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, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

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

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

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

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

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Libmyris, jeśli to wskazane.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

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

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu* <p>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu <p>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu	40 mg co drugi tydzień

* Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampulko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampulko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg.

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

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Libmyris 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 Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 5. Dawka adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Libmyris, 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 Libmyris u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

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

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

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

Rozpoczynając leczenie produktem Libmyris, 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 adalimumabu u dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 5.2).

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

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

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg i wstrzykiwacza 40 mg albo ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna

dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu umożliwiające taką opcję.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).
- Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Libmyris. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

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

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Libmyris wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Libmyris 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, w tym zastosowanie w skojarzeniu immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Poważne zakażenia

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

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. 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. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Libmyris 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 lub obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta”. Lekarze 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 Libmyris (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

Inne zakażenia oportunistyczne

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

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

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Libmyris, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim

wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Libmyris i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

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

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

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Libmyris. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

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

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, 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 zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

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

Szczepienia

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

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

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

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Libmyris u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Libmyris jest przeciwwskazana w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Libmyris u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakterystykę 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 równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Libmyris należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania poważnych zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65. rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65. rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon.

Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,4 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, 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 przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z 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 początkowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie zgłaszano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

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

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

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Libmyris może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak nieklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6.089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

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

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

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji

wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 7 poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 7. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), Zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), Zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i pólpasiec), Zakażenia ucha, Zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), Zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), Zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), Zakażenia grzybicze, Zakażenia stawów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), Zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), Zakażenia bakteryjne, Zakażenia oka, Zapalenie uchyłków ¹⁾
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 piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), Czerniak**
	Rzadko	Białaczka ¹⁾
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹⁾ , Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), Niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, Zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	Samoistna plamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Nadwrażliwość, Alergie (w tym alergia sezonowa)
	Niezbyt często	Sarkoidoza ^{d,j} Zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja ¹⁾
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, Zwiększenie stężenia kwasu moczowego, Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, Hipokalcemia, Hiperglikemia, Hipofosfatemia, Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), Niepokój, Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), Migrena, Ucisk korzenia nerwowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Udar mózgu ¹⁾ , Drżenie, Neuropatia
	Rzadko	Stwardnienie rozsiane, Zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, Zapalenie spojówek, Zapalenie powiek, Obrzęk oka
	Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Głuchota, Szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , Zaburzenia rytmu serca, Zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, 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 (pneumonitis), Wysięk opłucnowy ¹⁾
	Rzadko	Zwłóknienie płuc ¹⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, Nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, Dyspepsja, Choroba refluksowa przełyku, Zespół suchości (Sjogrena)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, Utrudnienie połykania, Obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita ¹⁾
Zaburzenia wątroby i	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
dróg żółciowych*	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, Stłuszczenie wątroby, Zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, Reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹⁾ , Autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹⁾
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) ¹⁾ , Pokrzywka, Siniaczenie (w tym plamica), Zapalenie skóry (w tym wyprysk), Łamliwość paznokci, Nadmierne pocenie się, Łysienie ¹⁾ , Świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, Blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy ¹⁾ , Zespół Stevensa-Johnsona ¹⁾ , Obrzęk naczynioruchowy ¹⁾ , Zapalenie naczyń skóry ¹⁾ , Liszajowate zmiany skórne ¹⁾
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹⁾
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	Rabdomioliza Toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	Zespół toczniopodobny ¹⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, Krwiomocz
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, Obrzęki, Gorączka ¹⁾
	Niezbyt często	Zapalenie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Badania diagnostyczne*	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), Dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	Zwiększenie masy ciała ²⁾
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

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

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

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

Zakażenia

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

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

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych adalimumabu u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych

zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, zakażenie Pneumocystis, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem zaostżenia utajonego procesu chorobowego.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych 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 1 000 pacjento-lat u 5.291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6427 pacjentów i ponad 26439 pacjento-lat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjento-lat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1000 pacjento-lat.

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwiła

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwiła (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwiła przeciwdrobnoustrojowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych adalimumabem, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczykowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III adalimumabu u pacjentów z łuszczyką zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy wartości prawidłowych wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych adalimumabem i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczyką zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

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

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

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (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 AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

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

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Libmyris jest produktem leczniczym biopodobnym. 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 biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

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

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne [CRP] i odczyn opadania krwinek [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości 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 obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF- α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy. Ból w miejscu wstrzyknięcia adalimumabu 40 mg/0,4 ml oceniano w dwóch randomizowanych dwukresowych badaniach w układzie krzyżowym z czynną substancją porównawczą prowadzonych metodą pojedynczo ślepej próby.

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

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

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

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

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

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

W każdym z badań VI i VII w RZS oceniano 60 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat. Pacjenci włączeni do badań, albo aktualnie stosowali adalimumab 40 mg/0,8 ml i oceniali średnie nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia na co najmniej 3 cm (w wizualnej skali analogowej VAS [ang. visual analogue scale] 0–10 cm) lub nie byli poprzednio leczeni lekami biologicznymi i rozpoczynali leczenie adalimumabem 40 mg/0,8 ml. W wyniku randomizacji pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę adalimumabu 40 mg/0,8 ml lub adalimumabu 40 mg/0,4 ml, a następnie odwrotne stężenie jako kolejną dawkę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VI i VII w RZS było nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po wstrzyknięciu mierzone skalą VAS 0–10 cm.

Odpowiedź w skali ACR

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

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

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

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

^b 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

**p<0,01, adalimumab w porównaniu z placebo

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

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

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

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 9. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 9).

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

Odpowiedź	MTX	Adalimumab	Adalimumab/MTX	Wartość	Wartość	Wartość
-----------	-----	------------	----------------	---------	---------	---------

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

- ^a Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem
- ^b Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.
- ^c Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów, 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 [CRP] <2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p <0,001) i adalimumabu w monoterapii (p <0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

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

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach, 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

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

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

^a metotreksat

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

^c na podstawie analizy rang

^d zwężenie szpary stawowej

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

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

	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
Całkowita skala 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
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii i terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire - HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach

doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey – SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu w czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary – PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

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

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

Ból w miejscu wstrzyknięcia

Łączne wyniki badań klinicznych w układzie krzyżowym VI i VII w RZS wykazały istotną statystycznie różnicę w nasileniu bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po podaniu adalimumabu 40 mg/0,8 ml i adalimumabu 40 mg/0,4 ml (średnia wartość VAS 3,7 cm vs 1,2 cm, skala 0 – 10 cm, $P < 0,001$). Różnica ta odpowiada zmniejszeniu bólu w miejscu wstrzyknięcia o 84% (mediana).

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano adalimumab 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby (wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI]) wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), u których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowolająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania ($n = 215$, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej próbie otwartej adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie ślepej próby.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 12).

**Tabela 12. Odpowiedzi określające skuteczność w badaniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie I w ZZSK
Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy $p < 0,001$, $< 0,01$ dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.

^a Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

^b BASDAI = wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II w ZZSK z podwójnie ślełą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność adalimumabu oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z aktywną nr-axSpA. Badanie nr-axSpA II było badaniem wycofania leczenia u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy osiągnęli remisję podczas leczenia adalimumabem w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I, adalimumab 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index {BASDAI}] wynosiła 6,4 dla pacjentów leczonych adalimumabem i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) z tych pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane

w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (Tabela 13).

Tabela 13. Odpowiedzi określające skuteczność w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I

Podwójnie ślepa próba Odpowiedź w 12. tygodniu	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS częściowa remisja	5%	16%***
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS nieaktywna choroba	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC ^h badanie MRI kręgosłupa ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)

^b BASDAI = wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c ASDAS = skala aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d średnia zmiana w stosunku do punktu wyjściowego

^e n=91 placebo i n=87 adalimumabu

^f hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. high sensitivity C-Reactive Protein)

^g n=73 placebo i n=70 adalimumab

^h SPARCC = ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n=84 placebo i adalimumab

^j n=82 placebo i n=85 adalimumab

***, **, * różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia adalimumabem do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych adalimumabem do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i stan czynnościowy

Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu do placebo, stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę w całkowitej ocenie punktowej HAQ-S i ocenie punktowej składowej fizycznej (ang. Physical Component Score, PCS) kwestionariusza SF-36, od wartości wyjściowych do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i stanu czynnościowego utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

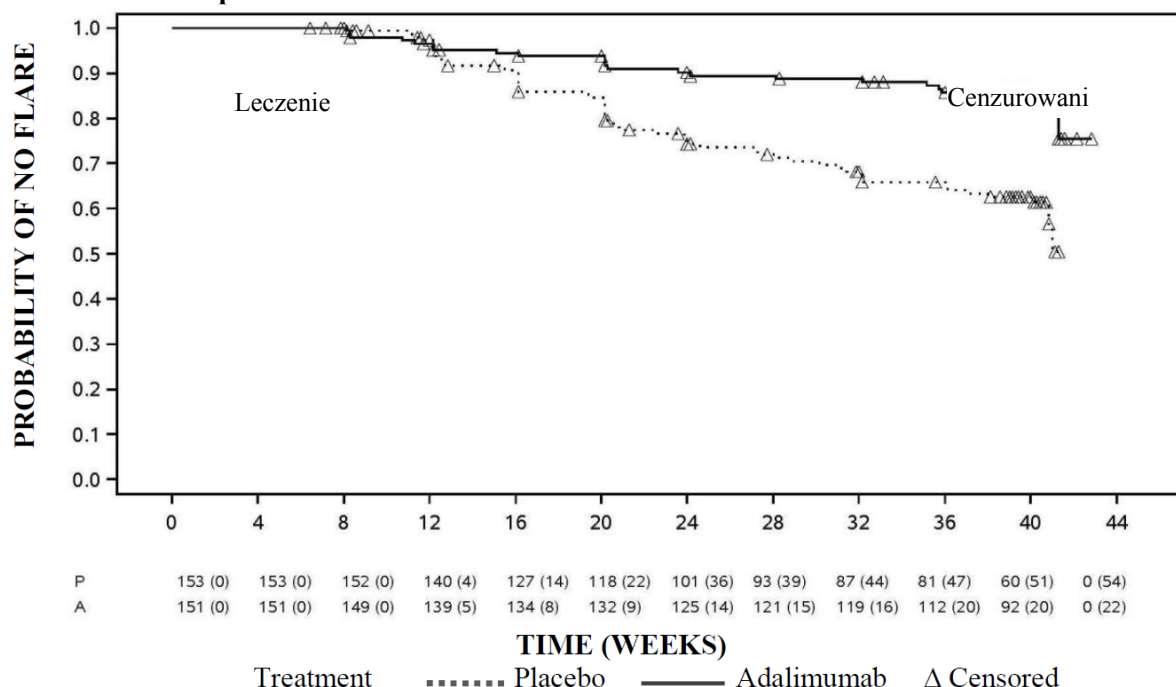
Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesiąt trzech (673) pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych w fazie otwartej badania 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 RM lub podwyższony poziom hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co 12 tygodni (N=305; ASDAS <1,3 w tygodniu 16, 20, 24 i 28) podczas fazy otwartej badania, następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia adalimumabem w 40 mg co drugi tydzień (N=152) lub placebo (N=153) przez dodatkowe 40 tygodni w tym samym placebo okresie z podwójnie ślełą próbą (całkowity czas trwania badania 68 tygodni), u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślełą próbą mogli otrzymać adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratującym przez co 12 tygodni.

Przedmiotowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji choroby do czasu zakończenia 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 ślełą próbą (70,4% w grupie adalimumab vs 47,1% w grupie placebo, p<0,001) (Rysunek 1).

Rysunek 1: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do 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 badania z podwójnie ślełą próbą, 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 istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych do badania wycofania z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (Tabela 14).

Tabela 14. Odpowiedzi określające skuteczność 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 zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)

^b Wartość wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa w fazie otwartej badania, gdy pacjenci mieli czynną postać choroby.

^c ASDAS = skala aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS \geq 1,3 ale $<$ 2,1 podczas 2 kolejnych wizyt.

***, ** Różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio $<$ 0,001 i $<$ 0,01 dla wszystkich porównań między adalimumabem a placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie adalimumabu 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo – badania I i II w ŁZS. W badaniu I w ŁZS, trwającym 24 tygodnie leczenia poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II w ŁZS, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań, 383 pacjentów włączono do badania prowadzonego metodą otwartej próby, będącego ich przedłużeniem, w którym adalimumab 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność adalimumabu u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

Tabela 15. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

Odpowiedź	Badanie I w ŁZS		Badanie II w ŁZS	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. tydzień	14%	58%***	16%	39%*
24. tydzień	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. tydzień	4%	36%***	2%	25%***
24. tydzień	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. tydzień	1%	20%***	0%	14%*
24. tydzień	1%	23%***	N/A	N/A

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo

* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między adalimumabem i placebo

N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W będącym jego przedłużeniem, badaniu prowadzonym metodą otwartej próby odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rtg dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano wyjściowo i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy

pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (ang. modified Total Sharp Score – mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie adalimumabem w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów mierzoną zmianą w stosunku do wartości wyjściowej mTSS (średnia \pm SD), która wynosiła $0,8 \pm 2,5$ w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej adalimumab (w 48. tygodniu).

Spśród osób leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny wyjściowej do 48. tygodnia ($n=102$), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia łącznie.

W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę stanu czynnościowego, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (SF 36) w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

Łuszczyca

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

W badaniu I w łuszczyce (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów podczas 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 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła \geq PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA (ang. Physician’s Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

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

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

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 16 i 17).

Tabela 16. Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 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 czysta/prawie czysta	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków		
^b p < 0,001 adalimumab w porównaniu do placebo		

Tabela 17. Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 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: Czysta/prawie czysta	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}
^a p < 0,001 adalimumab w porównaniu do placebo			
^b p < 0,001 adalimumab w porównaniu do metotreksatu			
^c p < 0,01, adalimumab w porównaniu do placebo			
^d p < 0,05 adalimumab w porównaniu do metotreksatu			

W badaniu I w łuszczycy, u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < PASI,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź <PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie” po powtórny losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

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

odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby (łącznie 160 tygodni).

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

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

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

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

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz Tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajęta przez zmiany łuszczycowe ($BSA \geq 10\%$ [60% pacjentów] oraz $BSA < 10\%$ i $\geq 5\%$ [40% pacjentów]) wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 18. Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu

Punkt końcowy	16. tydzień		26. tydzień		52. tydzień
	Kontrolowane placebo		Kontrolowane placebo		Próba otwarta
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N=109	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ poprawa 2. stopnia (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab w porównaniu do placebo					

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

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

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

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2 tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

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

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry

związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz Tabela 19). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

Tabela 19. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień
Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o $\geq 30\%$ ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumab w porównaniu z placebo ^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów ^b Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrazalny ból skóry.				

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

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych – DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia produktem leczniczym mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – produktem leczniczym (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 20. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 20).

Tabela 20. Odsetek pacjentów^a osiągających HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, którym w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu.

	Placebo (wycofanie z leczenia) N=75	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień N=70	Adalimumab 40 mg co 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 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.			

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

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1.500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego („Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” [ang. Crohn’s Disease Activity Index – CDAI] ≥ 220 i ≤ 450) w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych produktów leczniczych.

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

W badaniu III (CHARM) w ChLC oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChLC, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChLC przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21: Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

	Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II w ChL-C: pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

W badaniu III w ChLC, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 22. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

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

Tabela 22: Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)

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

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

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

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

117/276 pacjentów z badania I w ChLC oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChLC poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem.

Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II w ChLC, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w

dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChLC w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo i skuteczność wielokrotnych dawek adalimumabu oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z kryterium obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG, 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2, 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu, pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali >1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG, 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu, remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w *porównaniu* do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% vs. 9%, $p=0,031$) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% vs. 9%, $p=0,019$). W badaniu II we WZJG, 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 II we WZJG.

Tabela 23: Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień
52. tydzień	N=246	N=248
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dnia ^a	6% (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 do wartości wyjściowej, 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;

* $p < 0,05$ dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami

** $p < 0,001$ dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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 II we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF. W 52. tygodniu, spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF, remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok vs. 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok vs. 0,22 na pacjentorok.

Jakość życia

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg 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). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

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

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

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni.

Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki adalimumab nie był dla nich dostępny.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rysunek 2).

Tabela 24. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

Analiza Leczenie	N	Niepowodzenie N (%)	Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)	HRa	CI 95% dla HR ^a	wartość p ^b
Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II						
Pierwotna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

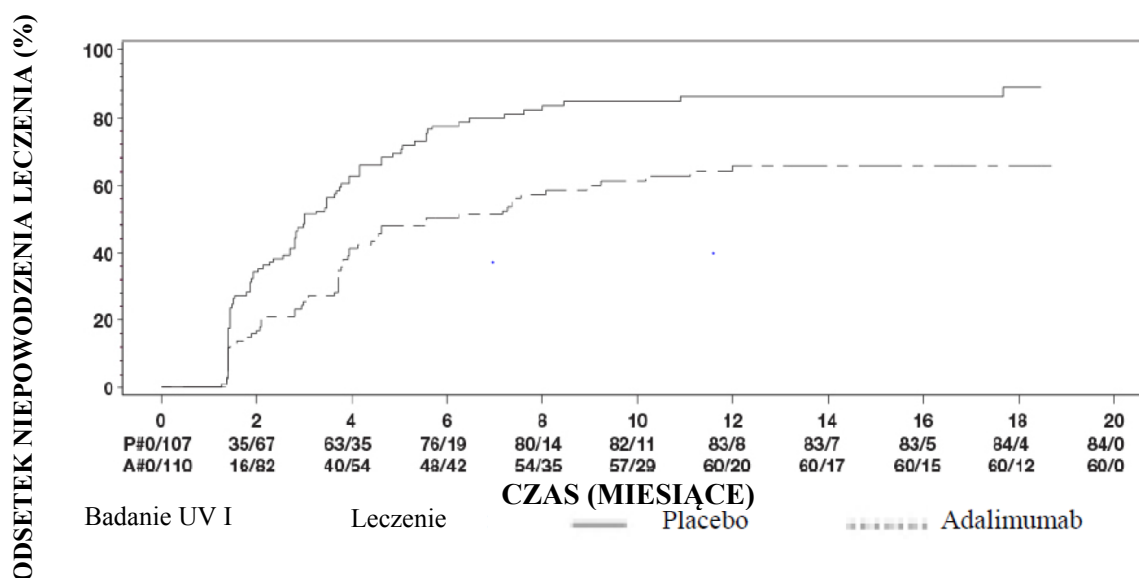
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

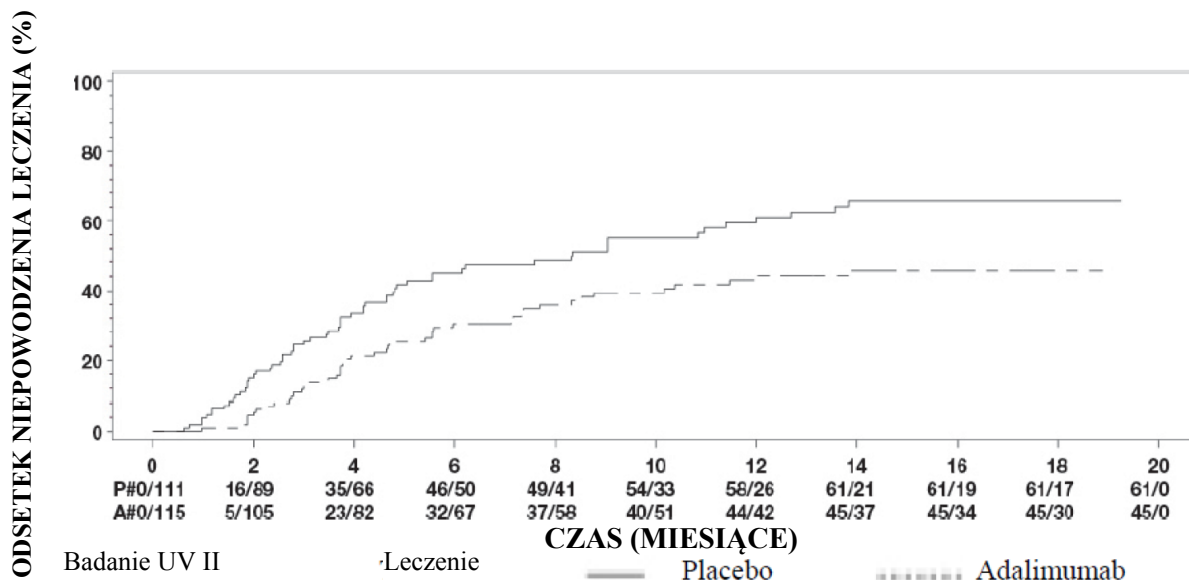
^a HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^b P – wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

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

Rysunek 2: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. 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 porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyień lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%) otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji, u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklistego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie, spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

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

Immunogenność

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

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

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

pJIA I

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (OL LI, ang. open-label lead in) pacjentów przydzielono do dwóch grup – leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed leczeniem w ramach badania. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ lub prednizon ($\leq 0,2$ mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m² pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w Tabeli 25.

Tabela 25. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI

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

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

Tabela 26: Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS

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				
Trwający 32 tygodnie okres prowadzony metodą podwójnie ślepej próby	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Mediana czasu do reaktywacji choroby	> 32 tygodnie	20 tygodni	> 32 tygodnie	14 tygodni

- ^a Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo
- ^b $p = 0,015$
- ^c $p = 0,031$

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

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

pJIA II

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

W 12. i 24. tygodniu, odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR wynosiła odpowiednio 93,5% i 90,0%, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowieź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu ($n=27$ z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab przez cały ten okres. Ogółem, 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

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

Tabela 27. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży Wyniki skuteczności w 16 tygodniu

	MTX^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Czysta/prawie czysta ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotreksat		
^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX		
^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX		

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

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży

Adalimumab oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepa próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna

o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChLC (w tym lek z grupy kortykosteroidów lub lek immunomodulujący). Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali reagować na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

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

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono 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 dotyczące skuteczności

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

Współczynniki 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. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 29. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży, remisja i odpowiedź kliniczna mierzone 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 w ChL-C u dzieci i młodzieży, zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg, co drugi tydzień	Mała dawka 20/10 mg, co drugi tydzień	wartość p¹
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów	N= 33	N=38	
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania 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 Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczęcia badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

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

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

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną 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. W przypadku pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy w momencie włączenia do badania, stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu było dozwolone po 4. tygodniu.

W fazie indukcyjnej badania 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie z zastosowaniem adalimumabu podawane 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 leczenia 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 leczenie z zastosowaniem adalimumabu 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 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 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 (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 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 ocena wartości 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%)
<p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^d Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień</p> <p>^e Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień</p> <p>Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.</p> <p>Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.</p> <p>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.</p>		

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

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

W grupach leczonych adalimumabem, u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg) 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

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z

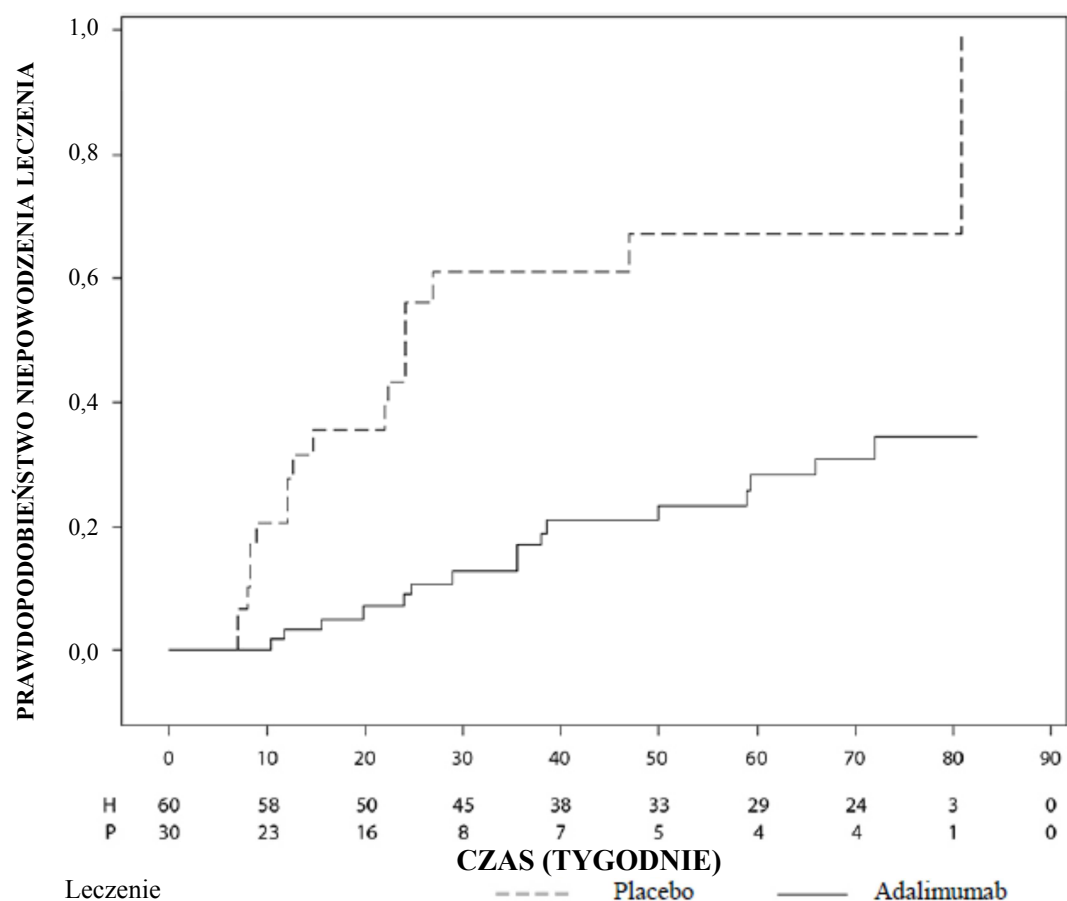
aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

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

Odpowiedź kliniczna

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 3, $p < 0,0001$ na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediana czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oznaczyć, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych pacjentów. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Rysunek 3: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży



Leczenie
 ----- Placebo ————— Adalimumab
 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 oceniona na podstawie trzech badań dotyczących produktu referencyjnego wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2. tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

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

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

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m² pc., średnie minimalne stężenie (ang. trough) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 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 z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m² pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie minimalne stężenia (ang. trough) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie (±SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym, w 68 tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

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

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

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

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

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

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 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 ± 3,28 µg/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 15,7 ± 5,60 µg/ml.

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

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując 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 ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku <6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakodynamiki i symulację przewidywano porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

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

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

Eliminacja

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

Niewydolność wątroby lub nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sacharoza
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę albo 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 30 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz należy wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 30 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce ze szkła typu I ze stałą igłą o rozmiarze 29G, wydłużonym uchwytem na palec i osłoną igły oraz z ogranicznikiem tłoka z gumy bromobutylowej.

Wielkości opakowań: 1, 2 lub 6 ampułko-strzykawkę zapakowanych w blister z PCW/PE oraz 1, 2 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w systemie do wstrzyknięć (automatycznym wstrzykiwaczu) zawierającym ampułko-strzykawkę ze szkła typu I ze stałą igłą o rozmiarze 29G i z ogranicznikiem tłoka z gumy bromobutylowej. Wstrzykiwacz to ręczny wyrób mechaniczny jednorazowego użytku do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań: 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy zapakowanych w blister z PCW/PE oraz 1, 2 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/21/1590/004
EU/1/21/1590/005
EU/1/21/1590/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

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>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Libmyris 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 (DMARDs, ang. Disease-Modifying. Antirheumatic Drugs), w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

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

Łuszczyca

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

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

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Libmyris, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Libmyris należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego (np. kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi).

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampulko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampulko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu oferujące taką opcję.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Łuszczyca

Zalecana dawka produktu Libmyris u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnym jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnym co drugi tydzień. Produkt Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu jest dostępny jako dawka podtrzymująca.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

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

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

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Libmyris 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Zalecany schemat dawkowania produktu Libmyris 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 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 dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Libmyris, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Libmyris. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania 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.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Libmyris 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania Libmyris do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. U pacjenta nieodpowiadającego na leczenie w tym okresie należy ponownie dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Zalecany schemat dawkowania produktu Libmyris w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. tygodniu. 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.

U niektórych pacjentów, którzy wykazują zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Libmyris co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2–8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Libmyris u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Zalecana dawka produktu Libmyris u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Produkt Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu jest dostępny jako dawka podtrzymująca. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie adalimumabem jest ograniczone. Leczenie produktem Libmyris można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Libmyris, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Niewydolność nerek lub wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris dzieciom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu oferujące taką opcję.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat w łuszczycy zwyczajnej (plackowatej). Zalecana dawka produktu Libmyris nie powinna być większa niż 40 mg.

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

Nie ma badań klinicznych adalimumabu u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie adalimumabu u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

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

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

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

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

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Libmyris, jeśli to wskazane.

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Libmyris u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku od 6 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 1: Dawka adalimumabu u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Masa ciała	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca,
-------------------	-------------------------	-----------------------------

pacjenta		począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu* <p>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu 	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu <p>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu 	40 mg co drugi tydzień

* Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie leku Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg.

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

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

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

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

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris dzieciom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu oferujące taką opcję.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Libmyris u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Tabela 2. Dawka adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

Masa ciała pacjenta	Dawka indukcyjna	Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg w 0. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg) oraz • 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg) 	• 40 mg co drugi tydzień
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg w 0. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 80 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz • 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg) 	• 80 mg co drugi tydzień

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Libmyris, 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 Libmyris u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka produktu Libmyris u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, w wieku od 2 lat w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 3). Produkt Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

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

Tabela 3: Dawka adalimumabu u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka

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

Rozpoczynając leczenie produktem Libmyris, 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 adalimumabu u dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 5.2).

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

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

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty adalimumabu oferujące taką opcję.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).
- Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Libmyris. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

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

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Libmyris wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Libmyris 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, w tym zastosowanie w skojarzeniu immunosupresyjnych produktów leczniczych.

Poważne zakażenia

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

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. 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. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Libmyris 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 lub obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe, tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta”. Lekarze 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 Libmyris (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

Inne zakażenia oportunistyczne

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

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

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

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

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

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych lub radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Libmyris u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej

lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Libmyris, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Libmyris oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Libmyris i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

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

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Libmyris. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

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

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, 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 zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

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

Szczepienia

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

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

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

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Libmyris u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Libmyris jest przeciwwskazana w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Libmyris u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

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

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

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

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Libmyris należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Znaczna liczba (około 2.100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, 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 przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z 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 początkowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie zgłaszano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

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

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

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. Obecnie produkt leczniczy Libmyris może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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

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

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

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białacze, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 4 poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z

największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

Tabela 4: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca 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 w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), Zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), Zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), Zakażenia grzybicze, Zakażenia stawów
	Niezbyt często	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), Zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie Mycobacterium avium complex), Zakażenia bakteryjne, Zakażenia oka, Zapalenie uchyłków ¹⁾
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 piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), Czerniak**
	Rzadko	Białaczka ¹⁾
	Częstość nieznana	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy ¹⁾ , Rak z komórek Merkla (neuroendokrynnny nowotwór złośliwy skóry) ¹⁾ , mięsak Kaposiego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), Niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, Zmniejszenie liczby płytek krwi
	Niezbyt często	Samoistna płamica małopłytkowa
	Rzadko	Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Nadwrażliwość, Alergie (w tym alergia sezonowa)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Sarkoidoza ^{dj} Zapalenie naczyń
	Rzadko	Anafilaksja ¹⁾
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, Zwiększenie stężenia kwasu moczowego, Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, Hipokalcemia, Hiperglikemia, Hipofosfatemia, Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), Niepokój, Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego*	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), Migrena, Ucisk korzenia nerwowego
	Niezbyt często	Udar mózgu ¹⁾ , Drżenie, Neuropatia
	Rzadko	Stwardnienie rozsiane, Zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo) ¹⁾
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, Zapalenie spojówek, Zapalenie powiek, Obrzęk oka
	Niezbyt często	Podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Głuchota, Szumy uszne
Zaburzenia serca*	Często	Tachykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego ¹⁾ , Zaburzenia rytmu serca, Zastoinowa niewydolność serca
	Rzadko	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, Krwiak
	Niezbyt często	Tętniak aorty, Niedrożność naczyń tętniczych, Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i	Często	Astma, Duszność, Kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
śródpiersia*	Niezbyt często	Zatorowość płucna ¹ Śródmiąższowa choroba płuc, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Zapalenie płuc (pneumonitis), Wysięk opłucnowy ¹
	Rzadko	Zwłóknienie płuc ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, Nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, Dyspepsja, Choroba refluksowa przełyku, Zespół suchości
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki, Utrudnienie połykania, Obrzęk twarzy
	Rzadko	Perforacja jelita ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, Stłuszczenie wątroby, Zwiększenie stężenia bilirubiny
	Rzadko	Zapalenie wątroby, Reaktywacja zapalenia wątroby typu B ¹ , Autoimmunologiczne zapalenie wątroby ¹
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczyca (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp) ¹ , Pokrzywka, Siniaczenie (w tym plamica), Zapalenie skóry (w tym wyprysk), Łamliwość paznokci, Nadmierne pocenie się, Łysienie ¹ , Świąd
	Niezbyt często	Poty nocne, Blizna
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy ¹ , zespół Stevensa-Johnsona ¹ , Obrzęk naczynioruchowy ¹ , Zapalenie naczyń skóry ¹ , Liszajowate zmiany skórne ¹
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
	Niezbyt często	Rabdomioliza Toczeń rumieniowaty układowy
	Rzadko	Zespół toczniopodobny ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, Krwimocz
	Niezbyt często	Oddawanie moczu w nocy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, Obrzęki, Gorączka ¹⁾
	Niezbyt często	Zapalenie
Badania diagnostyczne*	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), Dodatni test w kierunku autooprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
	Częstość nieznana	Zwiększenie masy ciała ²⁾
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

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

** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

¹⁾ w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych

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

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych adalimumabem raz w tygodniu profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych adalimumabem co drugi tydzień profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa adalimumabu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Odczyn w miejscu wstrzyknięcia

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

Zakażenia

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

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

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

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych adalimumabu trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych 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 1 000 pacjento-lat u 5.291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3.444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie części tych badań klinicznych z udziałem grup kontrolnych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte stanowiące ich przedłużenie, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjentolat. Zgłaszane współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwiała

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwiała (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych adalimumabem, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszcycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

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

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

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

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

W badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT ≥ 3 x górnej granicy normy.

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

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

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III adalimumabu u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (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 ALAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

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

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Libmyris jest produktem leczniczym biopodobnym. 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 biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

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

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia (białko C-reaktywne [CRP] i odczyn opadania krwinek [OB]) oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości 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 obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF- α . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy. Ból w miejscu wstrzyknięcia adalimumabu 40 mg/0,4 ml oceniano w dwóch randomizowanych dwukresowych badaniach w układzie krzyżowym z czynną substancją porównawczą prowadzonych metodą pojedynczo ślepej próby.

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

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

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

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

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

W każdym z badań VI i VII w RZS oceniano 60 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat. Pacjenci włączeni do badań, albo aktualnie stosowali adalimumab 40 mg/0,8 ml i oceniali średnie nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia na co najmniej 3 cm (w wizualnej skali analogowej VAS [ang. visual analogue scale] 0–10 cm) lub nie byli poprzednio leczeni lekami biologicznymi i rozpoczęli leczenie adalimumabem 40 mg/0,8 ml. W wyniku randomizacji pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę adalimumabu 40 mg/0,8 ml lub adalimumabu 40 mg/0,4 ml, a następnie odwrotne stężenie jako kolejną dawkę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VI i VII w RZS było nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po wstrzyknięciu mierzone skalą VAS 0–10 cm.

Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)

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

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

^b 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień

^c MTX = metotreksat

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

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

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

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

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni adalimumabem osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR w porównaniu do grupy otrzymującej placebo już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż

metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS (odsetek pacjentów)

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

^a Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie adalimumabem 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów, 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej (DAS28 [CRP] <2,6) w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu (p <0,001) i adalimumabu w monoterapii (p <0,001), jeśli idzie o osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwie rodzaje monoterapii była podobna (p = 0,447). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score – TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 7 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 7).

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby będącym kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach, 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej

całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych adalimumabem 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

Tabela 7: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS

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

^a metotreksat

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

^c na podstawie analizy rang

^d Zwężenie szpary stawowej

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 8).

Tabela 8: Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS

	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
Całkowita skala 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
Skala oceny nadżerek	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Skala oceny ZSS	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem

^b Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

^c Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

W fazie otwartej stanowiącej kontynuację badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, adalimumabem w monoterapii i terapię skojarzoną adalimumabem i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

Jakość życia i stan czynnościowy

Związaną ze stanem zdrowia jakością życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności „Kwestionariusza oceny stanu zdrowia” (ang. Health Assessment Questionnaire - HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i

stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania adalimumabu w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja „Skróconego formularza oceny stanu zdrowia” (ang. Short Form Health Survey – SF 36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania adalimumabu w czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną „Punktację zbiorczą badania fizykalnego” (ang. Physical Component Summary – PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

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

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

Ból w miejscu wstrzyknięcia

Łączne wyniki badań klinicznych w układzie krzyżowym VI i VII w RZS wykazały istotną statystycznie różnicę w nasileniu bólu w miejscu wstrzyknięcia, bezpośrednio po podaniu adalimumabu 40 mg/0,8 ml i adalimumabu 40 mg/0,4 ml (średnia wartość VAS 3,7 cm vs 1,2 cm, skala 0–10 cm, $p < 0,001$). Różnica ta odpowiada zmniejszeniu bólu w miejscu wstrzyknięcia o 84% (mediana).

Łuszczyca

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

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1 212 pacjentów podczas 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 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła \geq PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA (ang. Physician’s Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

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

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

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 9 i 10).

Tabela 9: Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

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

^a Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczono jako współczynnik korygowany dla ośrodków
^b p < 0,001, adalimumab w porównaniu do placebo

Tabela 10: Badanie I w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu

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

^a p < 0,001 adalimumab w porównaniu do placebo
^b p < 0,001 adalimumab w porównaniu z metotreksatem
^c p < 0,01 adalimumab w porównaniu do placebo
^d p < 0,05 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I w łuszczycy, u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < PASI,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź <PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie” po powtórным losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

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

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

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

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

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

W badaniu IV w łuszczycy *porównywano* skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie adalimumabem w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz Tabela 11). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajęta przez zmiany łuszczycowe ($BSA \geq 10\%$ [60% pacjentów] oraz $BSA < 10\%$ i $\geq 5\%$ [40% pacjentów]) wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

Tabela 11. Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu

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

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

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

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

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

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2 tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg raz w tygodniu. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali adalimumab w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (adalimumab 40 mg raz w tygodniu, adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

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

Odpowiedź kliniczna

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w skali 11-stopniowej.

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

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

	Badanie HS I		Badanie HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień	Placebo	Adalimumab 40 mg co tydzień
Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych Odpowiedź kliniczna (HiSCR) ^a	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)*
Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o $\geq 30\%$ ^b	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)*

* p < 0,05; *** p < 0,001; adalimumab w porównaniu z placebo
^a Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów
^b B Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

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

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych – DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzoną sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 13. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 13).

Tabela 13: Odsetek pacjentów^a osiągających HiSCR^b w 24. i 36. tygodniu, którym w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu.

	Placebo (wycofanie z leczenia) N=73	Adalimumab w dawce 40 mg raz na dwa tygodnie	Adalimumab 40 mg co tydzień N=70
--	---	--	--

		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 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia. ^b Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.			

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

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1.500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego („Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” [ang. Crohn’s Disease Activity Index – CDAI] ≥ 220 i ≤ 450) w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

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

W badaniu III (CHARM) w ChLC oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChLC, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChLC przedstawiono w Tabeli 14.

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

	Badanie I w ChL-C: Pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem			Badanie II w ChL-C: Pacjenci lečení wcześniej infliksymabem	
	Placebo o N=74	Adalimumab 80/40 mg N=75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159

4. tydzień					
Remisja kliniczna	12%	24%	36%*	7%	21%*
Odpowiedź kliniczna (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

117/276 pacjentów z badania I w ChLC oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChLC poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem.

Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

Jakość życia

W badaniach I i II w ChLC, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoim dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChLC w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej 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 6 do 12 punktów z kryterium obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG, 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2, 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu, pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w podskali >1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG, 248 pacjentów otrzymywało 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu, remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne adalimumabem 160/80 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% vs. 9%, $p=0,031$) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% vs. 9%, $p=0,019$). W badaniu II we WZJG, spośród pacjentów leczonych adalimumabem, którzy byli w stanie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w stanie remisji w 52. tygodniu.

W Tabeli 16 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

Tabela 16: Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)

	Placebo	Adalimumab 40 mg co drugi tydzień
52. tydzień	N=246	N=248
Odpowiedź kliniczna	18%	30%*
Remisja kliniczna	9%	17%*
Wygojenie błony śluzowej	15%	25%*
Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dnia ^a	6% (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 do wartości wyjściowej, 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;

** $p < 0,05$ dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami

** $p < 0,001$ dla adalimumabu vs. placebo porównanie proporcji parami

^a Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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 II we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF. W 52. tygodniu, spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF, remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu III będącym przedłużeniem tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej za pomocą podskali Mayo.

Współczynniki hospitalizacji

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok vs. 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok vs. 0,22 na pacjentorok.

Jakość życia

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie wg Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg 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). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

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

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia”. Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyńówki lub zapalnych zmian

naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. anterior chamber, AC), stopnia zmętnienia ciała szklanego (ang. vitreous haze, HZ) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. best corrected visual activity, BCVA).

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

Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 17). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rysunek 1).

Tabela 17: Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II

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

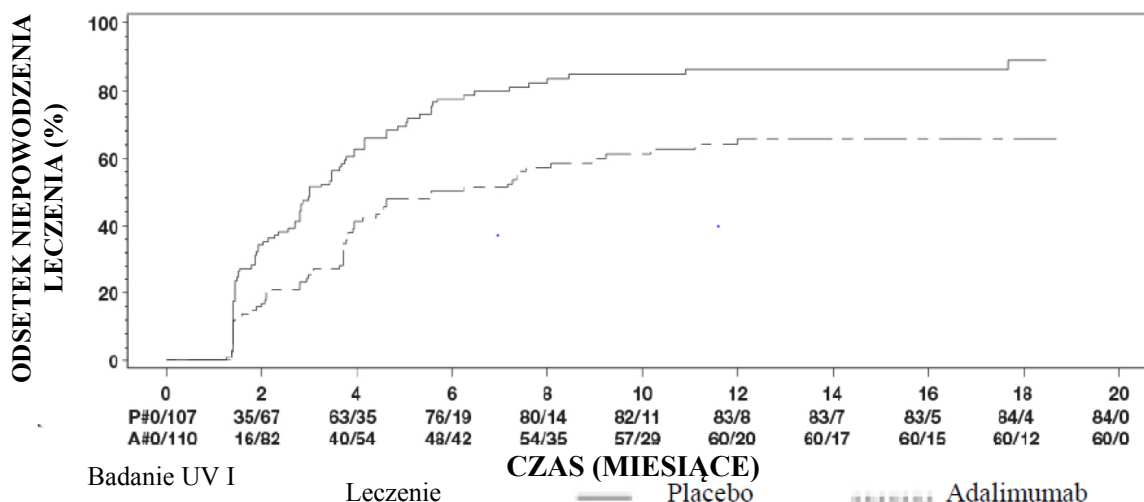
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnosnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

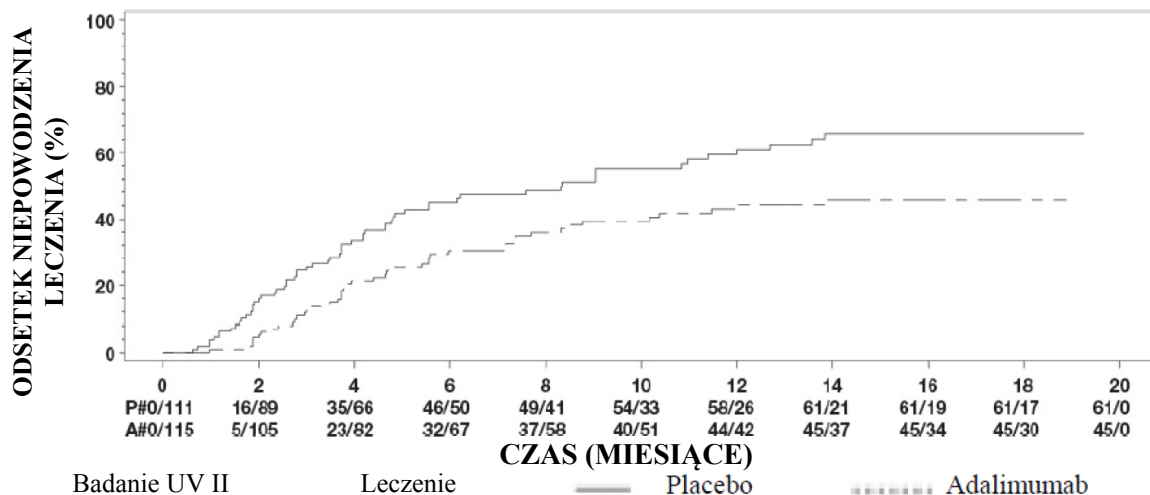
^a HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

^bP - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

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

Rysunek 1: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. 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 porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyień lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witekтомii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%) otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji, u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej $\leq 0,5+$, stopień zmętnienia ciała szklistego $\leq 0,5+$) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce $\leq 7,5$ mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie, spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

Jakość życia

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

Immunogenność

W trakcie leczenia adalimumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw adalimumabowi. Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i

zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży

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

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) u dzieci i młodzieży

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

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

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18: 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 dotyczące skuteczności

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

Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 19. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 19. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży – remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI

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

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

Tabela 20: Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży – zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok

	Dawka standardowa 40/20 mg, co drugi tydzień N=33	Mała dawka 20/10 mg, co drugi tydzień N=38	wartość p¹
Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów			
26. tydzień	84,8%	65,8%	0,066
52. tydzień	69,7%	60,5%	0,420
Zaprzestanie przyjmowania 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%	3,3%	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 Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

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

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

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną 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. W przypadku pacjentów, którzy przyjmowali kortykosteroidy w momencie włączenia do badania, stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu było dozwolone po 4. tygodniu.

W fazie indukcyjnej badania 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie z zastosowaniem adalimumabu podawane 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 leczenia 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 leczenie z zastosowaniem adalimumabu 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 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, pierwszorzędownymi 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 21.

Tabela 21: 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 (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 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 22).

Tabela 22: 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 w 8. tygodniu Pacjenci wykazujący odpowiedź w PMS ^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 23).

Tabela 23: 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%)
<p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^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.</p> <p>^d Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień</p> <p>^e Adalimumab w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień</p> <p>Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.</p> <p>Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.</p> <p>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.</p>		

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych adalimumabem, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

Jakość życia

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

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

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do <18 lat z aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej

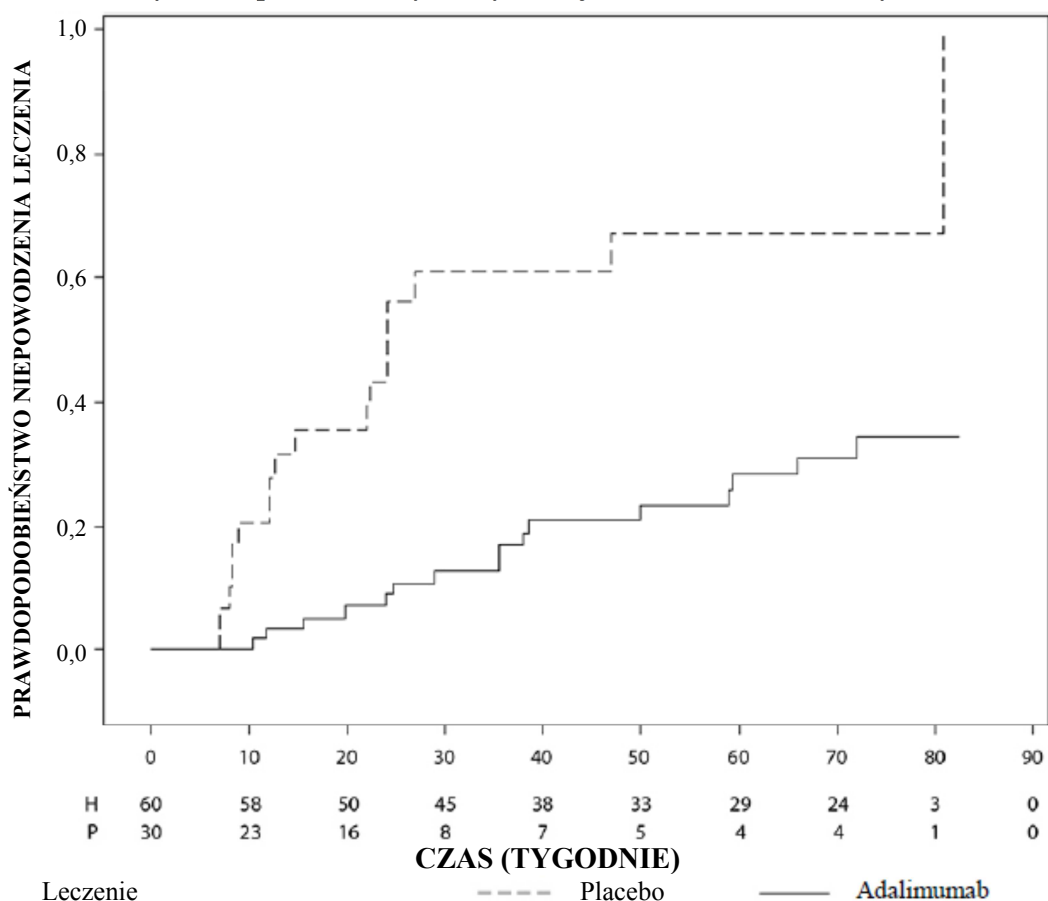
oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

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

Odpowiedź kliniczna

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

Rysunek 2: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu 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 oceniona na podstawie trzech badań dotyczących produktu referencyjnego wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 $\mu\text{g/ml}$ (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 $\mu\text{g/ml}$ (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zwiększało się, w przybliżeniu, proporcjonalnie do dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 $\mu\text{g/ml}$, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. trough concentration) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 $\mu\text{g/ml}$ w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia łącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

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

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

U pacjentów pediatrycznych z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (\pm SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 \pm 6,6 $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów \geq 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 \pm 6,1 $\mu\text{g/ml}$ u pacjentów <40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (\pm SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ 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 co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie co tydzień, średnie (\pm SD) stężenia adalimumabu w surowicy w 52. tygodniu wynosiły $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg co tydzień) oraz $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 $\mu\text{g/ml}$. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym oznaczane przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 8 $\mu\text{g/ml}$.

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 $5,01 \pm 3,28$ $\mu\text{g/ml}$. 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 $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$.

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

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych 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 ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku <6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

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

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

Eliminacja

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

Niewydolność wątroby lub nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sacharoza
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do dostosowania pH)
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

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 30 dni. Ampułko-strzykawkę należy wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 30 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce ze szkła typu I ze stałą igłą o rozmiarze 29G, wydłużonym uchwytem na palce i osłoną igły oraz z ogranicznikiem tłoka z gumy bromobutylowej.

Wielkości opakowań: 1 ampułko-strzykawka zapakowana w blister z PCW/PE oraz 1 gazik nasączony alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1590/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

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 (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE
SERII**

- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY
I STOSOWANIA**

- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

„Karta Przypominająca dla Pacjenta” (dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży) zawiera następujące istotne elementy:

- zakażenia, w tym gruźlica,
- rak
- problemy z układem nerwowym,
- szczepienia

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorek sodu, sacharoza, polisorbit 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu.

Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka
1 gazik nasączony alkoholem
2 ampułko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem
6 ampułko-strzykawk
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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.

Alternatywne warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002

EU/1/21/1590/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Libmyris 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH

TEKST NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
adalimumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

40 mg/0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Libmyris 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
SC.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorek sodu, sacharoza, polisorbit 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu.

Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz
1 gazik nasączony alkoholem
2 wstrzykiwacze.
2 gaziki nasączone alkoholem
6 wstrzykiwaczy
6 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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.

Alternatywne warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

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**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Libmyris 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Objęmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

40 mg/0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Libmyris 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 mg/0,4 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
adalimumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampulko-strzykawka 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Chlorek sodu, sacharoza, polisorbit 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu.

Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampulko-strzykawka
1 gazik nasączony alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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.

Alternatywne warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1590/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Libmyris 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH

TEKST NA BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Libmyris 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
adalimumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

80 mg/0,8 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Libmyris 80 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

2. Sposób podawania

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg/0,8 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce adalimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „**Kartę przypominającą dla pacjenta**” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Libmyris. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**” **pacjent powinien mieć przy sobie podczas leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Libmyris.**
- 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 możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris
3. Jak stosować lek Libmyris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Libmyris
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcje dotyczące stosowania

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje

Lek Libmyris zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu:

- Reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)
- Wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- Zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszcycowego zapalenia stawów (ŁZS)
- Łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- Ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)
- Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)
- Nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Libmyris, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNF α , Libmyris zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Lek Libmyris można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Libmyris może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Libmyris należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Lekarz zdecyduje, czy lek Libmyris należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu ciężkiego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Libmyris jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Libmyris może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć

ruchomość stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- przewlekłej, ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Libmyris może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

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 Libmyris działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris

Kiedy nie stosować leku Libmyris

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

- 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 Libmyris 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 miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Libmyris może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne 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 pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Libmyris. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Libmyris. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Libmyris nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
 - U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Libmyris lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
 - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał 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, brak energii, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
 - Lekarz powinien zlecić 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 HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu leku Libmyris. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.

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 Libmyris lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Libmyris.
 - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
 - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Libmyris przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
 - Jeśli kobieta otrzymywała lek Libmyris 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 pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Libmyris występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Libmyris.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub błądź

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory złośliwe

- U pacjentów przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.
 - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
 - U pacjentów przyjmujących lek Libmyris, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Libmyris.
 - U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmieniają wygląd.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Libmyris może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Libmyris 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 leku Libmyris z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra,
- abatacept

Lek Libmyris można przyjmować jednocześnie z:

- metotreksatem

- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Libmyris.
- 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 Libmyris 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 do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Libmyris może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Libmyris w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Libmyris może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Libmyris wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

Libmyris zawiera sód

Ten lek zawiera sód w ilości mniejszej niż 1 mmol (23 mg) na 0.4 ml, można zatem powiedzieć, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Libmyris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Libmyris w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Libmyris, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

Reumatoidalne zapalenie stawów, luszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Libmyris nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Libmyris. Jeśli pacjent z reumatoidalnym

		zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Libmyris, lekarz może zalecić podawanie leku Libmyris 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
--	--	--

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 40 mg po upływie jednego tygodnia. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 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, zgodnie z zaleceniami lekarza.	Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Libmyris 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.

		Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
--	--	--

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej	<p>Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.</p> <p>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	<p>Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.</p> <p>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	<p>Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku	Pierwsza dawka 80 mg (dwa	Należy kontynuować

od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) dwa tygodnie później. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	przyjmowanie zwykle stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.

* Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Libmyris można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Libmyris można również stosować jako jedyny lek.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała co najmniej 30 kg	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Libmyris w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podawania

Lek Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Libmyris podano w punkcie 7 „Instrukcje dotyczące stosowania”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Libmyris

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Libmyris częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Libmyris

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Libmyris, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Libmyris

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Libmyris należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Libmyris mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Libmyris.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, błądź

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne 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
- 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 oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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 mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak

- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szумы w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płuczny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucznowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucznej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w polykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- 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 (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

Częstość nieznaną (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Libmyris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po: EXP. 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 Libmyris można przechowywać w temperaturze od 20°C do 25°C nie dłużej niż przez 30 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Ampułko-strzykawkę przechowywaną po wyjęciu z lodówki w temperaturze od 20°C do 25°C **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni 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.

Nie stosować tego leku, jeśli płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę lub cząstki.

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 Libmyris

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki leku to chlorek sodu, sacharoza, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH).

Jak wygląda lek Libmyris i co zawiera opakowanie

Lek Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z zabezpieczeniem igły jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu. Ampułko-strzykawkę z lekiem Libmyris jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu. Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 6 ampułko-strzykawek zapakowanych w blister oraz 1, 2 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Libmyris jest dostępny w ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

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

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

.

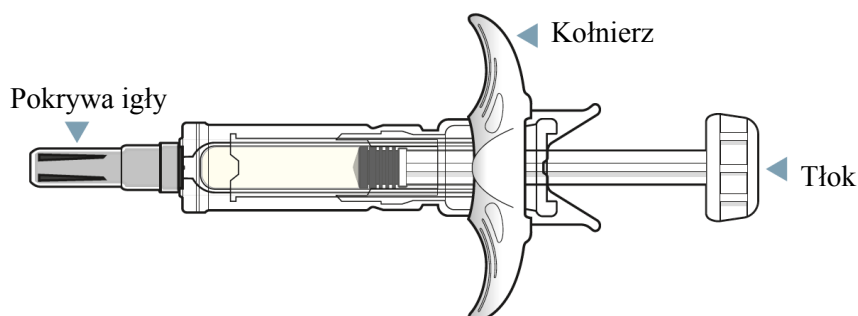
7. Instrukcje dotyczące stosowania

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

**Ampułko-strzykawka z lekiem Libmyris (adalimumab)
40 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego**

Przed zastosowaniem ampulko-strzykawki jednorazowego użytku z lekiem Libmyris należy uważnie przeczytać niniejsze instrukcje dotyczące stosowania

Ampulko-strzykawka z lekiem Libmyris



Ważne informacje, z którymi należy się zapoznać przed użyciem ampulko-strzykawki jednorazowego użytku do podania wstrzyknięcia leku Libmyris

Ważne informacje:

- Wyłącznie do wstrzyknięcia podskórnego
- **Nie** stosować strzykawki i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:
 - Płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę, lub cząstki
 - Ułynął termin ważności
 - Płyn uległ zamarznięciu (nawet po rozmrożeniu) lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
 - Ampulko-strzykawka została upuszczona lub zgnieciona
- Nie zdejmować osłony igły aż do momentu podania wstrzyknięcia. Przechowywać lek Libmyris w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Należy zapoznać się z punktem 5 w ulotce dołączonej do opakowania, zawierającym informacje jak należy przechowywać ampulko-strzykawkę jednorazowego użytku z lekiem Libmyris.

Przed podaniem wstrzyknięcia:

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinni zademonstrować, w jaki sposób użyć ampulko-strzykawki jednorazowego użytku z lekiem Libmyris, przed użyciem go po raz pierwszy przez pacjenta.

Bieżące stosowanie strzykawk z adalimumabem:

Przed podjęciem próby podania wstrzyknięcia należy przeczytać niniejszą instrukcję w całości, tak aby zrozumieć, jak prawidłowo użyć to urządzenie, nawet jeśli w przeszłości stosowano inne dostępne w obrocie strzykawkę z adalimumabem.

Pytania dotyczące stosowania ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris

W przypadku ewentualnych pytań należy skonsultować się ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

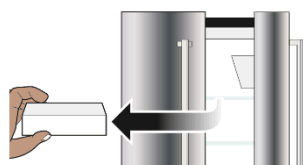
Przygotowanie ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris do wstrzyknięcia

KROK 1: Wyjąć strzykawkę z lodówki i pozostawić na 15–30 minut do osiągnięcia temperatury od 20°C do 25°C

1.1 Wyjąć lek Libmyris z lodówki (patrz Rysunek A).

1.2 Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Libmyris w temperaturze od 20°C do 25°C przez 15 do 30 minut (patrz Rysunek B).

- W czasie, gdy lek Libmyris ogrzewa się do temperatury od 20°C do 25°C, **nie** usuwać szarej osłony igły
- **Nie** ogrzewać leku Libmyris w inny sposób. Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub w gorącej wodzie.
- **Nie** stosować ampulko-strzykawki, jeżeli płyn został zamrożony (nawet po rozmrożeniu)



Rysunek A



Rysunek B

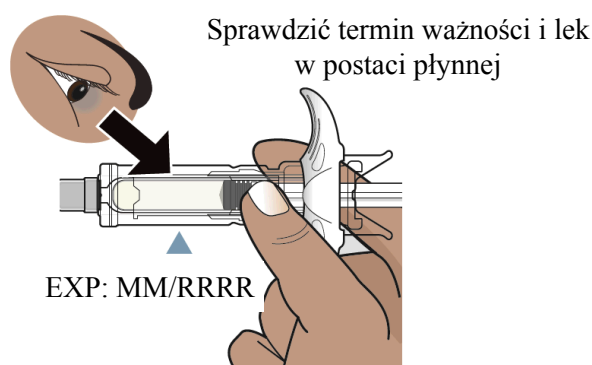
KROK 2: Sprawdzić termin ważności i lek w postaci płynnej

2.1 Sprawdzić datę ważności na etykiecie ampulko-strzykawki (patrz Rysunek C).

- **Nie** stosować ampulko-strzykawki po upływie terminu ważności (EXP).

2.2 Sprawdzić, czy lek w postaci płynnej znajdujący się w strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny (Rysunek C).

- **Nie** stosować strzykawki i skontaktować się lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli: płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę, lub cząstki.

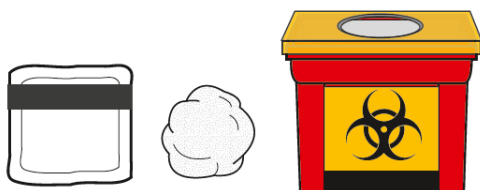


Rysunek C

KROK 3: Przygotować materiały i umyć ręce

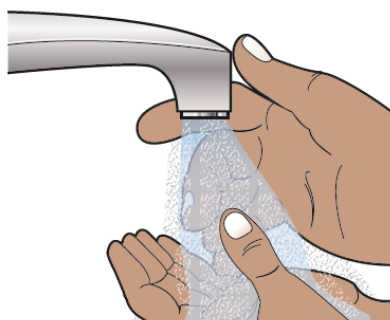
3.1 Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni (patrz Rysunek D):

- 1 ampulko-strzykawka jednorazowego użytku i gazik nasączony alkoholem
- 1 wacik lub gazik bawełniany (nieołączony)
- Odporny na przebicie pojemnik na ostre odpady (nieołączony). Patrz krok 9.



Rysunek D

3.2 Umyć i osuszyć ręce. (patrz Rysunek E).



Rysunek D

Wstrzykiwanie leku Libmyris za pomocą ampulko-strzykawki

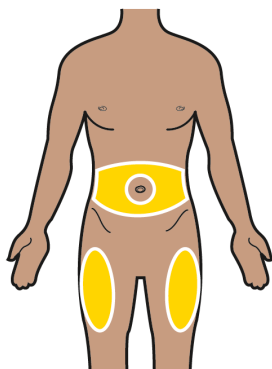
KROK 4: Wybrać i oczyścić miejsce wstrzyknięcia

4.1 Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz Rysunek F).

- na przedniej powierzchni ud lub
- Na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- Miejsce inne niż miejsce poprzedniego wstrzyknięcia (co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia).

4.2 Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem. (patrz Rysunek G).

- Nie wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępny lub łuszczycowe zmiany skórne.



Rysunek F



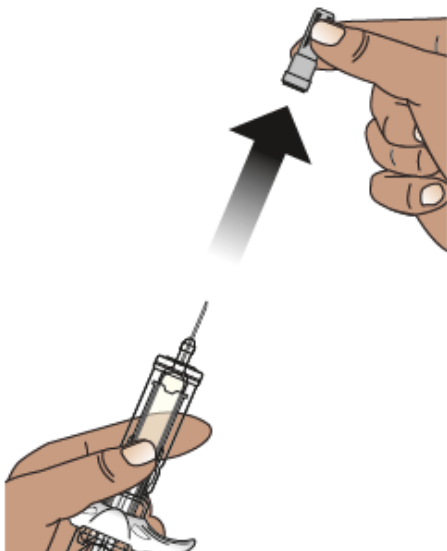
Rysunek G

KROK 5: Zdjąć osłonę igły

5.1 Uchwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką (patrz Rysunek H).

5.2 Delikatnie ściągnąć prostym ruchem drugiej ręki osłonę zabezpieczającą igłę (patrz Rysunek H).

- Wyrzucić osłonę igły.
- Nie nakładać powtórnie osłony.
- Nie dotykać igły palcami i nie dopuścić aby igła dotknęła innych powierzchni.
- Trzymać ampułko-strzykawkę igłą do góry. W ampułko-strzykawce może pojawić się powietrze. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki, aby usunąć powietrze przez igłę.
- Na końcówce igły może pojawić się kropelka płynu. Jest to normalne.



Rysunek H

KROK 6: Chwycić strzykawkę i ścisnąć skórę

6.1 Uchwycić cylinder ampułko-strzykawki jedną ręką między kciukiem a palcem wskazującym, tak jak trzyma się ołówek. (patrz Rysunek I). W żadnym momencie nie należy odciągać trzonu tłoczka.

6.2 Drugą ręką delikatnie ściągnąć (ścisnąć) obszar oczyszczonej skóry w miejscu wstrzyknięcia (brzuch albo udo) (patrz Rysunek J). Mocno przytrzymać skórę.



Rysunek I



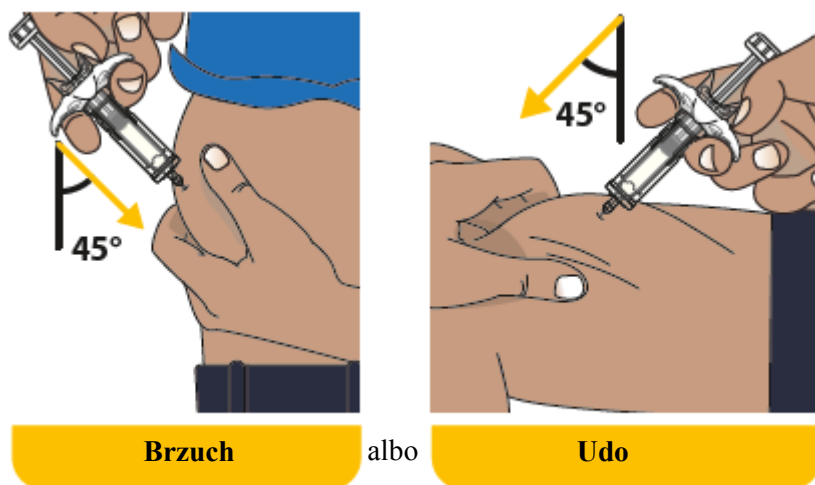
Rysunek J

KROK 7: Wstrzyknąć lek

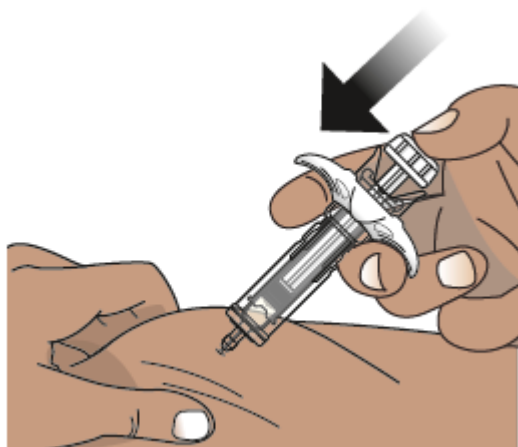
7.1 Szybkim, podobnym do rzucania lotką ruchem wprowadzić igłę w ściśniętą skórę pod kątem około 45 stopni (patrz Rysunek K).

- Po wprowadzeniu igły puścić skórę.

7.2 Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki aż do wstrzyknięcia całego płynu i opróżnienia ampułko-strzykawki (patrz Rysunek L).



Rysunek K



Rysunek L

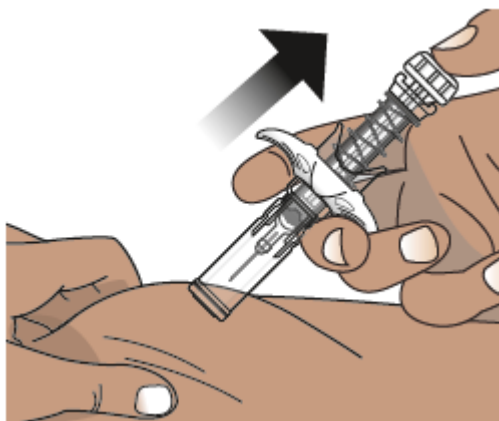
KROK 8: Poczekać, aż igła wysunie się ze skóry i cofnie się do ampulko-strzykawki

8.1 Powoli zdjąć palec z tłoka. Tłok uniesie się wraz z palcem i wycofa igłę ze skóry do osłony igły (patrz Rysunek M).

- Igła nie wycofa się, dopóki cały płyn nie zostanie wstrzyknięty. Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent podejrzewa, że pełna dawka nie została wstrzyknięta.
- Jest to normalne kiedy zobaczy się sprężynkę wokół tłoka po cofnięciu igły.

8.2 Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na skórze w miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest zjawiskiem normalnym.



Rysunek M

Utylizacja ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris

KROK 9: Zużytą strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady

9.1 Zużyte igły, strzykawki i ostre narzędzia należy umieścić w pojemniku na ostre odpady od razu po użyciu (patrz Rysunek N).

- **Nie należy** wyrzucać (utyliczować) niezabezpieczonych igieł i strzykawkę do domowego pojemnika na odpady.

9.2 Nasadkę, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik i opakowanie kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpady.



Dodatkowe informacje dotyczące utylizacji

- Jeżeli nie posiada się pojemnika na ostre odpady, można skorzystać z pojemnika na odpady domowe, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego,
 - można zamknąć szczelną, odporną na przebicia pokrywą, aby ostre odpady nie wydostały się na zewnątrz,
 - stoi prosto i stabilnie w trakcie użycia,
 - jest odporny na przeciekanie, oraz
 - jest odpowiednio oznakowany, aby ostrzec przed niebezpiecznymi odpadami wewnątrz pojemnika.

Gdy pojemnik na ostre odpady będzie już niemal pełny, należy postąpić zgodnie z wytycznymi lokalnymi dotyczącymi odpowiedniego sposobu utylizacji pojemnika na ostre odpady.

Nie należy wyrzucać używanego pojemnika na ostre odpady do odpadów domowych. Używanego pojemnika na ostre odpady **nie należy** poddawać recyklingowi.

W razie jakichkolwiek pytań należy kontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać pomoc.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu adalimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „**Kartę przypominającą dla pacjenta**” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Libmyris. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**” **pacjent powinien mieć przy sobie podczas leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu Libmyris.**
- 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 możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris
3. Jak stosować lek Libmyris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Libmyris
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcje dotyczące stosowania

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje

Lek Libmyris zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu:

- Reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)
- Wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- Zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- Zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- Łuszcycowego zapalenia stawów (ŁZS)
- Łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- Ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)
- Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)
- Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Libmyris, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNF α , Libmyris zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Lek Libmyris można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Libmyris może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Libmyris należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Lekarz zdecyduje, czy lek Libmyris należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu ciężkiego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Libmyris jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Libmyris może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć

ruchomość stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- przewlekłej, ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Libmyris może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

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 Libmyris działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris

Kiedy nie stosować leku Libmyris

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

- 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 Libmyris 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 miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Libmyris może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne 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 pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Libmyris. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Libmyris. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Libmyris nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
 - U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Libmyris lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
 - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał 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, brak energii, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
 - Lekarz powinien zlecić 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 HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu leku Libmyris. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.

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 Libmyris lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Libmyris.
 - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
 - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Libmyris przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
 - Jeśli kobieta otrzymywała lek Libmyris 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 pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Libmyris występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Libmyris.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub błądź

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub błądź należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.
 - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
 - U pacjentów przyjmujących lek Libmyris, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Libmyris.
 - U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmieniają wygląd.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Libmyris może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Libmyris 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 leku Libmyris z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra,
- abatacept

Lek Libmyris można przyjmować łącznie z:

- metotreksatem

- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Libmyris.
- 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 Libmyris 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 do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Libmyris może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Libmyris w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Libmyris może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Libmyris wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

3. Jak stosować lek Libmyris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Libmyris w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Libmyris, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

Reumatoidalne zapalenie stawów, luszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	<p>W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Libmyris nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Libmyris.</p> <p>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Libmyris, lekarz może zalecić podawanie leku</p>

		Libmyris 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
--	--	--

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Nie dotyczy

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 40 mg po upływie jednego tygodnia. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	Nie dotyczy

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 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, zgodnie z zaleceniami lekarza.	Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia 40 mg co drugi tydzień.	Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Libmyris 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej	<p>Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.</p> <p>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	<p>Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.</p> <p>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć częstość podawania do 20 mg co tydzień.

* Produkt leczniczy Libmyris jest dostępny wyłącznie w postaci ampułko-strzykawki 40 mg, wstrzykiwacza 40 mg i ampułko-strzykawki 80 mg. Dlatego nie jest możliwe podawanie produktu Libmyris pacjentom, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż pełna dawka 40 mg.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	<p>Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała	<p>Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu</p>	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle

poniżej 40 kg	jednej doby), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) dwa tygodnie później. Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.	stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Libmyris można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Libmyris można również stosować jako jedyny lek.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała co najmniej 30 kg	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Libmyris w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podawania

Lek Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Libmyris podano w punkcie 7 „Instrukcje dotyczące stosowania”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Libmyris

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Libmyris częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Libmyris

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Libmyris, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Libmyris

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Libmyris należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Libmyris mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Libmyris.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, błądź

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne 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
- 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 oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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 mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych

- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- 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 (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczeniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

Częstość nieznaną (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)

- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. W tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. 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 Libmyris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/pudełku tekturowym po: EXP. 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 Libmyris można przechowywać w temperaturze od 20°C do 25°C nie dłużej niż przez 30 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Ampułko-strzykawkę przechowywaną po wyjęciu z lodówki w temperaturze od 20°C do 25°C **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy go wyrzucić.

Nie stosować tego leku, jeśli płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę lub cząstki.

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 Libmyris

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Pozostałe składniki leku to: chlorek sodu, sacharoza, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Jak wygląda lek Libmyris i co zawiera opakowanie

Lek Libmyris 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci 0,4 ml roztworu do wstrzykiwań w systemie do wstrzyknięć (automatycznym wstrzykiwaczu) zawierającym ampułko-strzykawkę ze szkła ze stałą igłą i z końcówką tłoka (z gumy bromobutyłowej).

Wstrzykiwacz to ręczny wyrób mechaniczny jednorazowego użytku do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 1, 2 lub 6 wstrzykiwaczy zapakowanych w blister oraz 1, 2 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Libmyris jest dostępny w ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel

Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

United Kingdom (Northern Ireland)
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

7. Instrukcje dotyczące stosowania

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Wstrzykiwacz z lekiem Libmyris (adalimumab)

40 mg/0,4 ml roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego

Przed zastosowaniem ampulko-strzykawki jednorazowego użytku z lekiem Libmyris należy uważnie przeczytać niniejsze instrukcje dotyczące stosowania

Przed podaniem wstrzyknięcia

Świadczeniodawca usług zdrowotnych powinien zademonstrować, w jaki sposób korzystać ze wstrzykiwacza jednorazowego użytku z lekiem Libmyris, przed użyciem go po raz pierwszy przez pacjenta.

Nawet jeśli w przeszłości pacjent stosował inny dostępny na rynku wstrzykiwacz z adalimumabem, ten wstrzykiwacz działa w inny sposób niż pozostałe wstrzykiwacze. Przed podaniem wstrzyknięcia należy przeczytać w całości niniejsze instrukcje dotyczące stosowania, tak aby zrozumieć, jak prawidłowo używać wstrzykiwacza z lekiem Libmyris.

Ważne informacje:

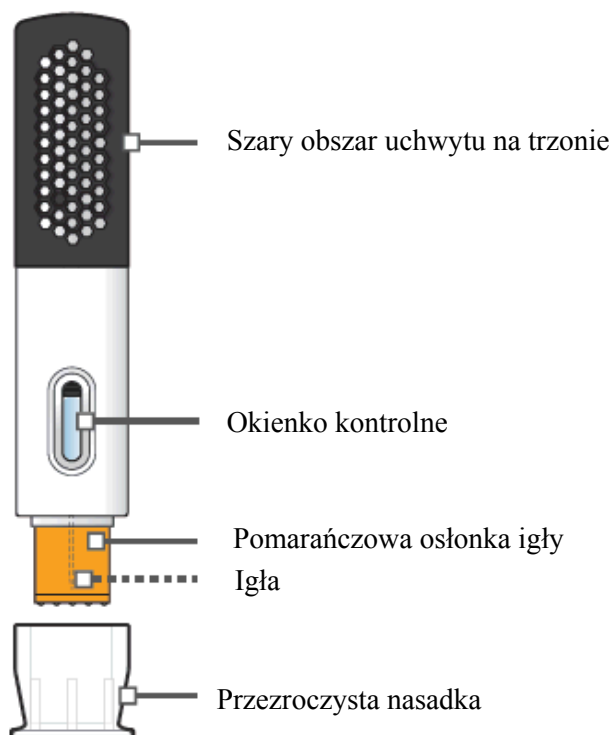
Nie stosować wstrzykiwacza i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli

- Płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę, lub cząstki
- Upłynął termin ważności
- Wstrzykiwacz był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego;
- Wstrzykiwacz został upuszczony lub zgnieciony.

Nie zdejmować przezroczystej nasadki aż do momentu podania wstrzyknięcia. Wstrzykiwacz jednorazowego użytku z lekiem Libmyris przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Należy przeczytać instrukcje na wszystkich stronach przed użyciem wstrzykiwacza jednorazowego użytku z lekiem Libmyris.

Elementy wstrzykiwacza z lekiem Libmyris



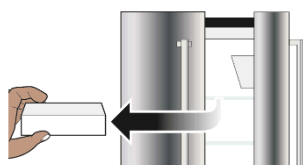
Jak należy przechowywać wstrzykiwacz jednorazowego użytku z lekiem Libmyris?

Przechowywać wstrzykiwacz jednorazowego użytku z lekiem Libmyris w oryginalnym opakowaniu kartonowym w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. W razie potrzeby, na przykład podczas podróży, wstrzykiwacz z lekiem Libmyris można również przechowywać w temperaturze od 20°C do 25°C przez maksymalnie **30 dni**.

W celu uzyskania szczegółowych informacji patrz punkt 5 w ulotce dołączonej do opakowania.

KROK 1: Przed wykonaniem wstrzyknięcia wyjąć wstrzykiwacz z lekiem Libmyris z lodówki i pozostawić go w temperaturze od 20°C do 25°C przez 15 do 30 minut.

Krok 1a. Wyjąć wstrzykiwacz z lekiem Libmyris z lodówki. (patrz Rysunek A).



Rysunek A

Krok 1b. Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić wstrzykiwacz z lekiem Libmyris w temperaturze od 20°C do 25°C przez 15 do 30 minut. (patrz Rysunek B).



Rysunek B

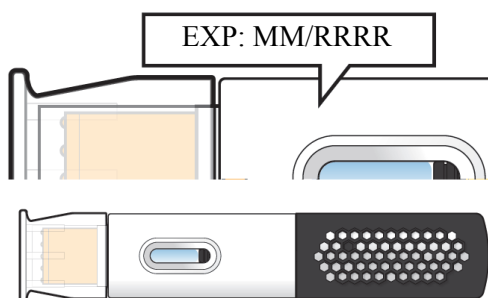
- W czasie, gdy wstrzykiwacz z lekiem Libmyris ogrzewa się do temperatury od 20°C do 25°C, **nie** usuwać przezroczystej nasadki.

- **Nie** ogrzewać wstrzykiwacza z lekiem Libmyris w inny sposób. Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub w gorącej wodzie.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeżeli płyn został zamrożony (nawet jeżeli zostanie rozmrożony).

KROK 2: Sprawdzić termin ważności, przygotować materiały i umyć ręce.

Krok 2a. Sprawdzić termin ważności na etykiecie wstrzykiwacza z lekiem Libmyris (patrz Rysunek C).

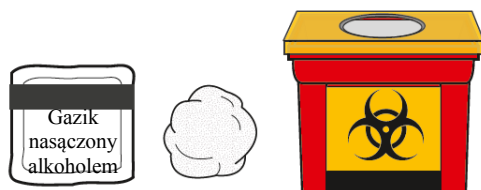
Nie stosować wstrzykiwacza z lekiem Libmyris po upływie terminu ważności.



Rysunek C

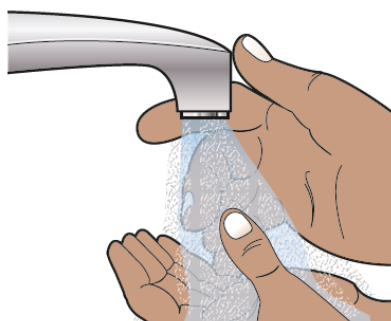
Krok 2b. Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni (patrz Rysunek D):

- 1 wstrzykiwacz z lekiem Libmyris i gazik nasączony alkoholem
- 1 wacik lub gazik bawełniany (nie uwzględniono)
- Odporny na przebicie pojemnik na ostre odpady (nie uwzględniono). Patrz Krok 9 na końcu niniejszych instrukcji dotyczących stosowania, aby uzyskać informacje na temat wyrzucania (utyliczacji) wstrzykiwacza z lekiem Libmyris.



Rysunek D

Krok 2c. Umyć i osuszyć ręce. (patrz Rysunek E).



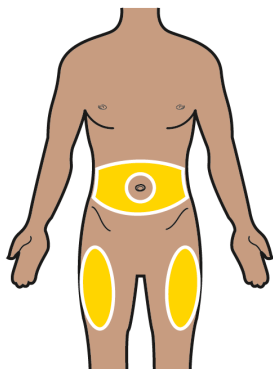
Rysunek E

KROK 3: Wybrać i oczyścić miejsce wstrzyknięcia

Krok 3a. Wybrać miejsce wstrzyknięcia: (patrz Rysunek F).

- na przedniej powierzchni ud lub
- Na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka.

- W odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.



Rysunek F

Krok 3b. Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem. (patrz Rysunek G).



Rysunek G

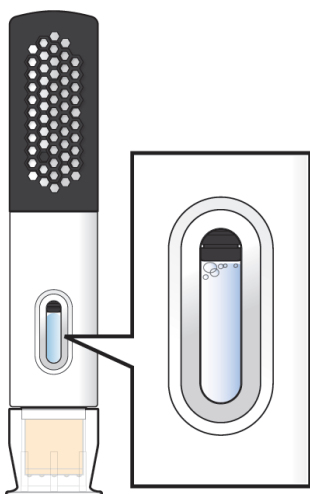
Nie wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.

Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

KROK 4: Sprawdzić lek w okienku kontrolnym.

Krok 4a. Trzymać wstrzykiwacz z lekiem Libmyris tak, aby szary obszar uchwytu na trzonie znajdował się u góry. Sprawdzić okienko kontrolne (patrz Rysunek H).

- Obecność 1 lub więcej bąbelków w okienku jest prawidłowa.
- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.



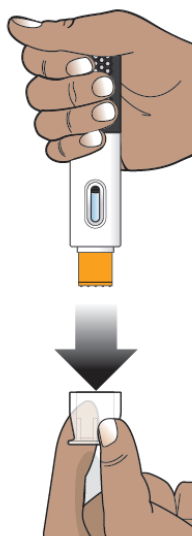
Rysunek H

Nie stosować wstrzykiwacza z lekiem Libmyris, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.

Nie stosować wstrzykiwacza z lekiem Libmyris, który został upuszczony lub zgnieciony.

KROK 5: Zdjąć przezroczystą nasadkę.

Krok 5a. Ściągnąć prostym ruchem przezroczystą nasadkę. (patrz Rysunek I).
Jeśli z igły wycieknie kilka kropelek płynu, jest to prawidłowe.



Rysunek I

Krok 5b. Wyrzucić przezroczystą nasadkę.

Nie nakładać ponownie przezroczystej nasadki na wstrzykiwacz. Może to uszkodzić igłę. Po zdjęciu przezroczystej nasadki wstrzykiwacz jest gotowy do użycia.

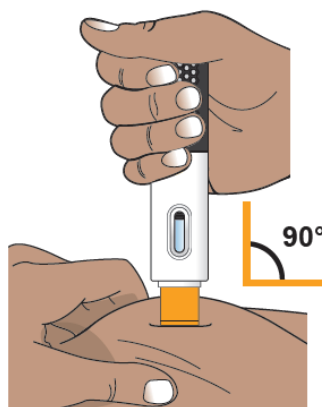
Krok 5c Ustawić wstrzykiwacz z lekiem Libmyris tak, aby pomarańczowa osłonka igły była skierowana do miejsca wstrzyknięcia.

KROK 6: Ścisnąć skórę i umieścić wstrzykiwacz z lekiem Libmyris nad miejscem wstrzyknięcia.

Krok 6a. W miejscu wstrzyknięcia ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać.

Krok 6b. Ustawić pomarańczową osłonkę wstrzykiwacza pod kątem prostym (90°) do miejsca wstrzyknięcia. (patrz Rysunek J).

Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne było okienko kontrolne.



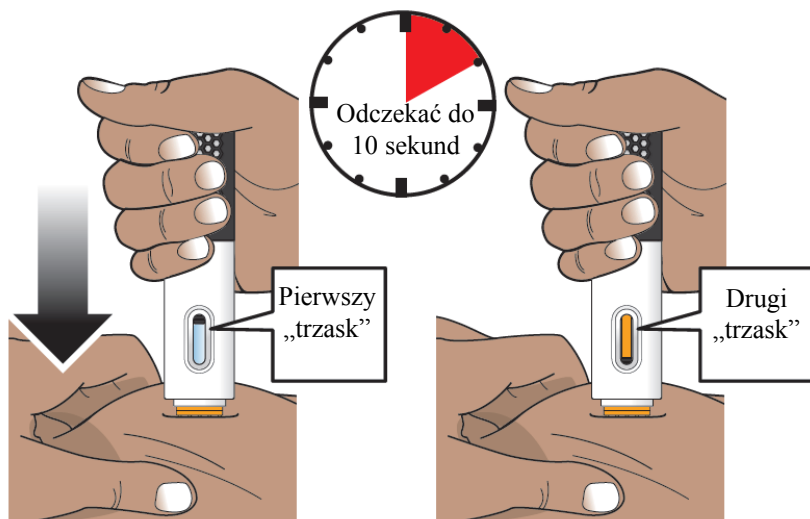
Rysunek J

KROK 7: Podać wstrzyknięcie.

Krok 7a. Docisnąć wstrzykiwacz i trzymać dociśnięty w miejscu wstrzyknięcia. (patrz Rysunek K).

- Pierwszy „trzask” będzie sygnałem rozpoczęcia wstrzyknięcia. (patrz Rysunek K). Może upłynąć do 10 sekund od pierwszego „trzasku” do zakończenia wstrzykiwania.
- Dociskać wstrzykiwacz w miejscu wstrzyknięcia.
- Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy pomarańczowy wskaźnik przestaje się przesuwac, oraz można usłyszeć drugi „trzask”. (patrz Rysunek L).

Nie unosić ani nie zwalniać nacisku z miejsca wstrzyknięcia do momentu potwierdzenia zakończenia wstrzyknięcia.

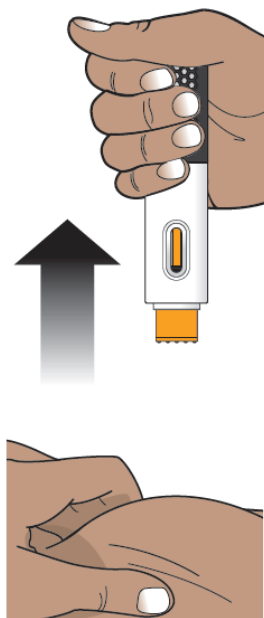


Rysunek K

Rysunek L

KROK 8: Usunąć wstrzykiwacz z lekiem Libmyris ze skóry i zająć się miejscem wstrzyknięcia

Krok 8a. Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wysunąć wstrzykiwacz z lekiem Libmyris ze skóry. Pomarańczowa osłonka igły przykryje jej zakończenie. (patrz Rysunek M).



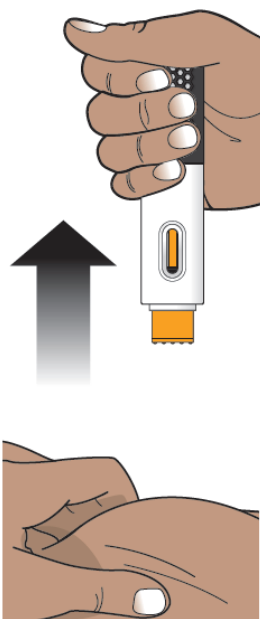
Rysunek M

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się więcej niż kilka kropli płynu, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać pomoc.

Krok 8b. Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na skórze w miejscu wstrzyknięcia.

Nie trzeć.

Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest zjawiskiem normalnym.



Rysunek M

KROK 9: Jak należy utylizować zużyty wstrzykiwacz z lekiem Libmyris?

Krok 9a. Zużyte igły, wstrzykiwacze i ostre narzędzia należy umieścić w pojemniku na ostre odpady od razu po użyciu. (patrz Rysunek N).

Nie należy wyrzucać (utylizować) wstrzykiwacza do domowego pojemnika na odpady.

Krok 9b. Przezroczyste nasadki, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik i opakowanie kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpady.



Rysunek N

Jeżeli nie posiada się pojemnika na ostre odpady, można skorzystać z pojemnika na odpady domowe, który:

- jest wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego,
- można zamknąć szczelną, odporną na przebicia pokrywą, aby ostre odpady nie wydostały się na zewnątrz,
- stoi prosto i stabilnie w trakcie użycia,
- jest odporny na przeciekanie, oraz

- jest odpowiednio oznakowany, aby ostrzec przed niebezpiecznymi odpadami wewnątrz pojemnika.

Gdy pojemnik na ostre odpady będzie już niemal pełny, należy postąpić zgodnie z wytycznymi lokalnymi dotyczącymi odpowiedniego sposobu utylizacji pojemnika na ostre odpady.

Nie należy wyrzucać używanego pojemnika na ostre odpady do odpadów domowych.

Używanego pojemnika na ostre odpady **nie należy** poddawać recyklingowi.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Libmyris 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce adalimumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaze pacjentowi „**Kartę przypominającą dla pacjenta**” zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Libmyris. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**” pacjent powinien mieć przy sobie **podczas leczenia i przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu Libmyris**.
- 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 możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris
3. Jak stosować lek Libmyris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Libmyris
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcje dotyczące stosowania

1. Co to jest lek Libmyris i w jakim celu się go stosuje

Lek Libmyris zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu:

- Reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)
- Łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- Ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)
- Wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)
- Nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Libmyris, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNF α , Libmyris zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Lek Libmyris można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Libmyris może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Libmyris należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczone zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszcycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Libmyris jest stosowana w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Libmyris może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Libmyris jest stosowany w leczeniu

- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

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 Libmyris działa zmniejszając ten stan zapalny. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Libmyris.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Libmyris

Kiedy nie stosować leku Libmyris

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.
- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

- 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 Libmyris 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 miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- Podczas stosowania leku Libmyris może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne 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 pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza).
- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.
- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Libmyris. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Libmyris. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Libmyris nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.
 - U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Libmyris lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
 - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał 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, brak energii, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
 - Lekarz powinien zlecić 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 HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu leku Libmyris. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Libmyris.

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 Libmyris lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Libmyris.
 - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
 - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Libmyris przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
 - Jeśli kobieta otrzymywała lek Libmyris 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 pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Libmyris występuje łagodna niewydolność serca, konieczna jest dokładna stała kontrola kardiologiczna. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Libmyris.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladeść

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladeść należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących adalimumab lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.
 - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
 - U pacjentów przyjmujących lek Libmyris, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących adalimumab stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Libmyris.
 - U pacjentów przyjmujących adalimumab obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
 - Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Libmyris może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

Dzieci i młodzież

- Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Libmyris u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Libmyris 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 leku Libmyris z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:

- anakinra,
- abatacept

Lek Libmyris można przyjmować łącznie z:

- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Libmyris.
- 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 Libmyris 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 do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały adalimumabu.
- Lek Libmyris może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Libmyris w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Libmyris w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Libmyris może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Libmyris wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

3. Jak stosować lek Libmyris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Libmyris w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Libmyris, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

Reumatoidalne zapalenie stawów		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	40 mg co drugi tydzień	<p>W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Libmyris nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Libmyris.</p> <p>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Libmyris, lekarz może zalecić podawanie leku Libmyris 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.</p>

Łuszczyca zwyczajna (plackowata)		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza.	Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.
Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej	Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg), a następnie po upływie jednego tygodnia 40 mg co drugi tydzień.	<p>Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Libmyris 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.</p> <p>Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym.</p>

Choroba Leśniowskiego-Crohna		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej	<p>Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg), a następnie 40 mg dwa tygodnie później.</p> <p>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg	Ampułkostrzykawki Libmyris 80 mg nie należy stosować u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg z chorobą Leśniowskiego-Crohna, ponieważ podanie dawek mniejszych niż 80 mg jest niemożliwe.	

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	<p>Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.
Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg	<p>Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg), a następnie 40 mg (jedno wstrzyknięcie 40 mg) dwa tygodnie później.</p> <p>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień.</p>	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej	Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie 80 mg). Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień.	Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki adalimumabu, nawet po ukończeniu 18 lat.
--	--	--

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka		
Wiek lub masa ciała	Ile i jak często stosować?	Uwagi
Dorośli	Pierwsza 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po tygodniu od podania pierwszej dawki 40 mg co drugi tydzień.	Podczas stosowania leku Libmyris można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Libmyris można również stosować jako jedyny lek.
Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej	40 mg co drugi tydzień	Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Libmyris w połączeniu z metotreksatem.

Sposób i droga podawania

Lek Libmyris podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Libmyris podano w punkcie 7 „Instrukcje dotyczące stosowania”.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Libmyris

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Libmyris częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie przyjęcia leku Libmyris

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Libmyris, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

Przerwanie przyjmowania leku Libmyris

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Libmyris należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Libmyris mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być

poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Libmyris.

W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, błądź

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania adalimumabu:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i pólpsiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia

- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwaki (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 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 mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyłę, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców

- trudności w połykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczень rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu (częste budzenie się)
- impotencja
- stany zapalne

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

Częstość nieznaną (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórą, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania adalimumabu nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Często (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

Niezbyt często (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

Rzadko (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Dotyczy to wszelkich możliwych objawów niewymienionych w ulotce. 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 Libmyris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP. 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 Libmyris można przechowywać w temperaturze od 20°C do 25°C nie dłużej niż przez 30 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Ampułko-strzykawkę przechowywaną po wyjęciu z lodówki w temperaturze od 20°C do 25°C **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 30 dni 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.

Nie stosować tego leku, jeśli płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę lub cząstki.

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 Libmyris

- Substancją czynną leku jest adalimumab.
- Pozostałe składniki leku to: chlorek sodu, sacharoza, polisorbát 80, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)

Jak wygląda lek Libmyris i co zawiera opakowanie

Lek Libmyris 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z zabezpieczeniem igły jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 80 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Libmyris jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę zapakowaną w blister z 1 gazikiem nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

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

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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>.

7. Instrukcje dotyczące stosowania

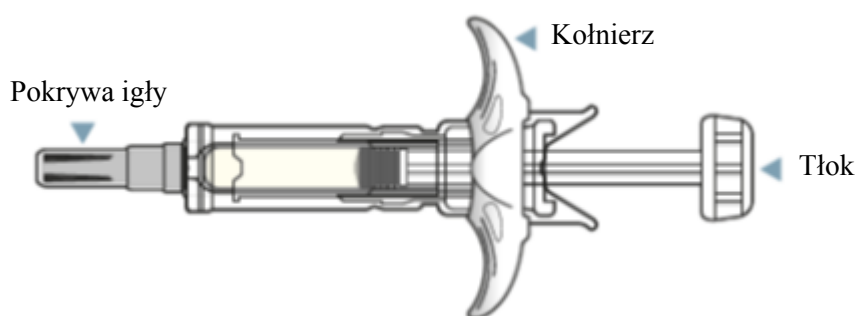
INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Ampułko-strzykawka z lekiem Libmyris (adalimumab)

80 mg/0,8 ml roztwór do wstrzykiwań, do podania podskórnego

Przed zastosowaniem ampulko-strzykawki jednorazowego użytku z lekiem Libmyris należy uważnie przeczytać niniejsze instrukcje dotyczące stosowania

Ampulko-strzykawka z lekiem Libmyris



Ważne informacje, z którymi należy się zapoznać przed użyciem ampulko-strzykawki jednorazowego użytku do podania wstrzyknięcia leku Libmyris

Ważne informacje:

- Wyłącznie do wstrzyknięcia podskórnego.
- **Nie** stosować strzykawki i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:
 - Płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę, lub cząstki
 - Upłynął termin ważności
 - Płyn uległ zamarznięciu (nawet po rozmrożeniu) lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
 - Ampulko-strzykawka została upuszczona lub zgnieciona
- Nie zdejmować osłony igły aż do momentu podania wstrzyknięcia. Przechowywać lek Libmyris w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Należy zapoznać się z punktem 5 w ulotce dołączonej do opakowania, zawierającym informacje jak należy przechowywać ampulko-strzykawkę jednorazowego użytku z lekiem Libmyris.

Przed podaniem wstrzyknięcia:

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinna zademonstrować, w jaki sposób użyć ampulko-strzykawkę jednorazowego użytku z lekiem Libmyris, przed użyciem go po raz pierwszy przez pacjenta.

Bieżące stosowanie strzykawek z adalimumabem:

Przed podjęciem próby podania wstrzyknięcia należy przeczytać niniejszą instrukcję w całości, tak aby zrozumieć, jak prawidłowo użyć to urządzenie, nawet jeśli w przeszłości stosowano inne dostępne na rynku strzykawki z adalimumabem.

Pytania dotyczące stosowania ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris

W przypadku ewentualnych pytań należy skonsultować się ze swoim lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

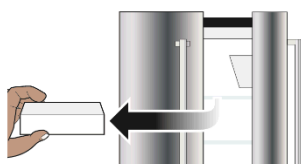
Przygotowanie ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris do wstrzyknięcia

KROK 1: Wyjąć strzykawkę z lodówki i pozostawić na 15–30 minut do osiągnięcia temperatury od 20°C do 25°C.

1.1 Wyjąć lek Libmyris z lodówki (patrz Rysunek A).

1.2 Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Libmyris w temperaturze od 20°C do 25°C przez 15 do 30 minut (patrz Rysunek B).

- W czasie, gdy lek Libmyris ogrzewa się do temperatury od 20°C do 25°C, **nie** usuwać szarej osłony igły
- **Nie** ogrzewać leku Libmyris w inny sposób. Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub w gorącej wodzie.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, jeżeli płyn został zamrożony (nawet po rozmrożeniu)



Rysunek A



Rysunek B

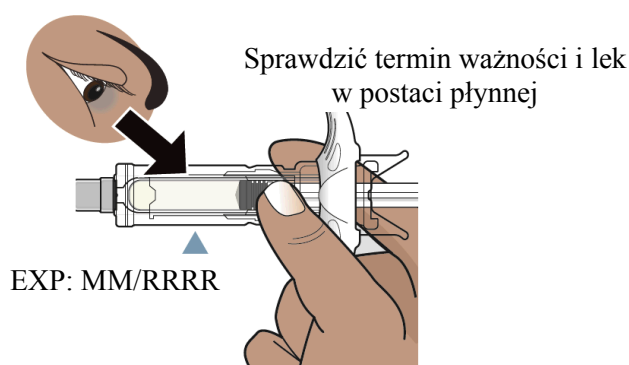
KROK 2: Sprawdzić termin ważności i lek w postaci płynnej

2.1 Sprawdzić datę ważności na etykiecie ampułko-strzykawki (patrz Rysunek C).

- **Nie** stosować ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności (EXP).

2.2 Sprawdzić, czy lek w postaci płynnej znajdujący się w strzykawce jest przezroczysty i bezbarwny (Rysunek C).

- **Nie** stosować strzykawki i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli: płyn jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczkę, lub cząstki.

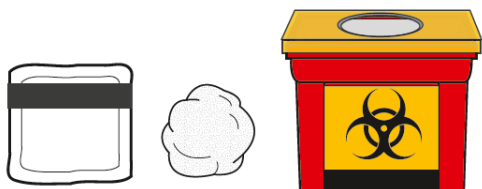


Rysunek C

KROK 3: Przygotować materiały i umyć ręce.

3.1 Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni (patrz Rysunek D):

- 1 ampułko-strzykawka jednorazowego użytku i gazik nasączony alkoholem
- 1 wacik lub gazik bawełniany (nie uwzględniono)
- Odporny na przebicie pojemnik na ostre odpady (nie uwzględniono). Patrz krok 9.



Rysunek D

3.2 Umyć i osuszyć ręce. (patrz Rysunek E).



Rysunek E

Wstrzykiwanie leku Libmyris za pomocą ampulko-strzykawki

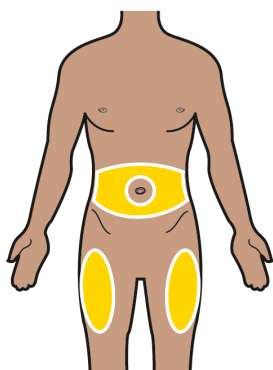
KROK 4: Wybrać i oczyścić miejsce wstrzyknięcia

4.1 Wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz Rysunek F):

- na przedniej powierzchni ud lub
- Na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka.
- Miejsce inne niż miejsce poprzedniego wstrzyknięcia (co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia).

4.2 Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem. (patrz Rysunek G).

- Nie wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.



Rysunek F



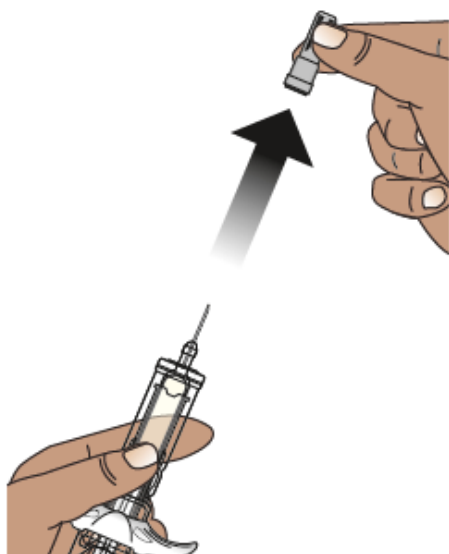
Rysunek G

KROK 5: Zdjąć osłonę igły

5.1 Uchwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką (patrz Rysunek H).

5.2 Delikatnie ściągnąć prostym ruchem drugiej ręki osłonę zabezpieczającą igłę (patrz Rysunek H).

- Wyrzucić osłonę igły.
- Nie nakładać powtórnie osłony.
- Nie dotykać igły palcami i nie dopuścić aby igła dotknęła innych powierzchni.
- Trzymać ampułko-strzykawkę igłą do góry. W ampułko-strzykawce może pojawić się powietrze. Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki, aby usunąć powietrze przez igłę.
- Na końcówce igły może pojawić się kropelka płynu. Jest to normalne.



Rysunek H

KROK 6: Chwycić strzykawkę i ścisnąć skórę

6.1 Uchwycić cylinder ampułko-strzykawki jedną ręką między kciukiem a palcem wskazującym, tak jak trzyma się ołówek. (patrz Rysunek I). W żadnym momencie nie należy odciągać trzonu tłoczka.

6.2 Drugą ręką delikatnie ściągnąć (ścisnąć) obszar oczyszczonej skóry w miejscu wstrzyknięcia (brzuch albo udo) (patrz Rysunek J). Mocno przytrzymać skórę.



Rysunek I



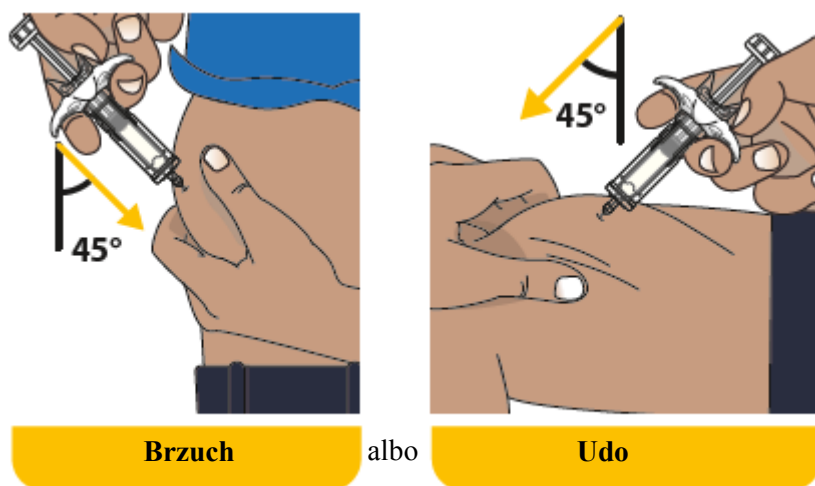
Rysunek J

KROK 7: Wstrzyknąć lek

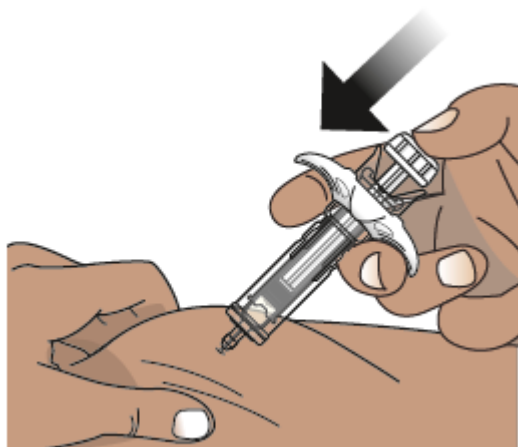
7.1 Szybkim, podobnym do rzucania lotką ruchem wprowadzić igłę w ściśniętą skórę pod kątem około 45 stopni (patrz Rysunek K).

- Po wprowadzeniu igły puścić skórę.

7.2 Powoli naciskać tłok ampulko-strzykawki aż do wstrzyknięcia całego płynu i opróżnienia ampulko-strzykawki (patrz Rysunek L).



Rysunek K



Rysunek L

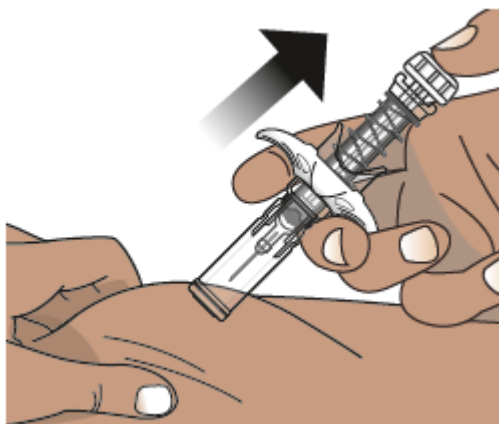
KROK 8: Poczekać, aż igła wysunie się ze skóry i cofnie się do ampulko-strzykawki

8.1 Powoli zdjąć palec z tłoka. Tłok uniesie się wraz z palcem i wycofa igłę ze skóry do osłony igły (patrz Rysunek M).

- Igła nie wycofa się, jeśli cały płyn nie zostanie wstrzyknięty. Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent podejrzewa, że pełna dawka nie została wstrzyknięta.
- Jest to normalne kiedy zobaczy się sprężynkę wokół tłoka po cofnięciu igły.

8.2 Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na skórze w miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest zjawiskiem normalnym.



Rysunek M

Utylizacja ampulko-strzykawki z lekiem Libmyris

KROK 9: Zużytą strzykawkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady

9.1 Zużyte igły, strzykawki i ostre narzędzia należy umieścić w pojemniku na ostre odpady od razu po użyciu (patrz Rysunek N).

- **Nie należy** wyrzucać (utylizować) niezabezpieczonych igieł i strzykawek do domowego pojemnika na odpady.

9.2 Nasadkę, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik i opakowanie kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpady.



Rysunek N

Dodatkowe informacje dotyczące utylizacji

- Jeżeli nie posiada się pojemnika na ostre odpady, można skorzystać z pojemnika na odpady domowe, który:
 - jest wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego,
 - można zamknąć szczelną, odporną na przebicia pokrywą, aby ostre odpady nie wystawały na zewnątrz,
 - stoi prosto i stabilnie w trakcie użycia,
 - jest odporny na przeciekanie, oraz
 - jest odpowiednio oznakowany, aby ostrzec przed niebezpiecznymi odpadami wewnątrz pojemnika.

Gdy pojemnik na ostre odpady będzie już niemal pełny, należy postąpić zgodnie z wytycznymi lokalnymi dotyczącymi odpowiedniego sposobu utylizacji pojemnika na ostre odpady.

Nie należy wyrzucać używanego pojemnika na ostre odpady do odpadów domowych. Używanego pojemnika na ostre odpady **nie należy** poddawać recyklingowi.

W razie jakichkolwiek pytań należy kontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, aby uzyskać pomoc.