

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje vsebuje 0,08 mg polisorbata 80 v eni 0,4 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do zelo svetlo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Amsparity je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Amsparity je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Amsparity mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Amsparity indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Amsparity, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Amsparity lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulirajoča zdravila).

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Amsparity se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Amsparity pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Okvara ledvic in/ali jeter

Adalimumab pri teh populacijah bolnikov še ni bil preskušen, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Amsparity se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Amsparity je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Amsparity natančno nadzorovati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Amsparity se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Amsparity pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Amsparity pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Amsparity zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Amsparity začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Amsparity razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo, kljub negativnemu testu za tuberkulozo, in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opazali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opazili pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Amsparity. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preizkušanj z antagonistom TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno

tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Amsparity, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z adalimumabom pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Amsparity in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonistom TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih dogodkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Amsparity pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Amsparity.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preskušancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno

virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z adalimumabom opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo adalimumab, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Amsparity uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Amsparity kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Amsparity prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Amsparity lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Amsparity pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Amsparity potrebuje kirurški poseg, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejeli adalimumab, je bila pogostnost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Polisorbat

To zdravilo vsebuje polisorbat 80. Zdravilo Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje vsebuje 0,08 mg polisorbata 80 v eni 0,4 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbat 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,4 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Amsparity in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Amsparity in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Nosečnost

Veliko število (približno 2.100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1.500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z

adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1,31, 95 % interval zaupanja 0,38-4,52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1,14, 95 % interval zaupanja 0,31-4,16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1,10 (95 % interval zaupanja 0,45-2,73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovno raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potreben.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Amsparity lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Adalimumab ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9.506 bolnikih v nadzorovanih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom, (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Nadzorovane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6.089 bolnikov, ki so med nadzorovanim obdobjem dobivali adalimumab, in 3.801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih dogodkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, nadzorovanim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejela adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinuzitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepsa, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni dogodki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim dogodkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 6, spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 6. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsa, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe osrednjega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré) ¹
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt ¹ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	pljučna fibroza ¹
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holecistitisa, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹ , avtoimunski hepatitis ¹
	neznana pogostnost	odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z ekfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriarzo) ¹ , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija ¹ , srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , kožni vaskulitis ¹ , lihenoidna kožna reakcija ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nikturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	pogosti	bolečina v prsnem košu, edemi, povišana telesna temperatura ¹
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa ²
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah

¹ vključno s podatki iz spontanega poročanja

² Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravlila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinuzitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V nadzorovanih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriaro v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let, niso opazili malignomov. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V nadzorovanih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriaro, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med

bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj nadzorovane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6.427 bolniki in prek 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano poročani delež malignomov približno 2,7 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano poročani delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3.441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN (zgornja meja normale) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavila pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s psoriazom v plakih in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do zvišanj $ALT \geq 3 \times ZMN$ ni prišlo v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazio v plakih.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje $ALT \geq 3 \times ZMN$ pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kratni priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Amsparity je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivne beljakovine (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z adalimumabom zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno s pomembnim zmanjšanjem ekspresije TNF α . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebo vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do hudo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in

monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv ACR-20. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah RA III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 7.

Preglednica 7. Odziv po ACR v študijah, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	placebo/ MTX ^c n = 60	adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	adalimumab ^b n = 113	placebo/ MTX ^c n = 200	adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumab vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečin in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično pomembno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično pomemben odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejšo in pomembno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 8).

Preglednica 8. Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 9) statistično pomembno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 9. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX^a	adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX – adalimumab/MTX (95 % interval zaupanja^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 10).

Preglednica 10. Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p^a	vrednost p^b	vrednost p^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) pomembno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro nadzorovanih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično pomembno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično pomembnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično pomembnima seštevkom za področje bolečin in vitalnosti za odmerke 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kakovosti življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah pri odraslih bolnikih s kronično psoriazom v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeks obsežnosti in izrazitosti psorijeze (PASI ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazii I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazom v plakih s sočasno psoriazom na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazii III).

Študija pri psoriazii I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začnši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preskušancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazii II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50 , odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 11 in 12).

Preglednica 11. Študija pri psoriazi I (REVEAL) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)
PASI ≥ 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 12. Študija pri psoriazi II (CHAMPION) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	metotreksat n = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

^c $p < 0,01$, adalimumab v primerjavi s placebom

^d $p < 0,05$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih dogodkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Pomembno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi pomembno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerok povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriaro v plakih in psoriaro na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerok 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [$p = 0,014$]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerok 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerok vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 13). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriaro nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 13. Študija pri psoriazi IV - Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Nadzorovana s placebom		26. teden Nadzorovana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in $\geq$ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično pomembnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih,

dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulirajočih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključevala primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI $\geq$ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	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. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so parne primerjave razmerja med adalimumabom in placebom.

* p < 0,001

** p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni dogodki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo druge antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 15. Rezultati klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično pomembno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 15. Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo pomembno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično pomembno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razlika 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z neaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolniki so lahko nadaljevali zdravljenje s preiskovanim zdravilom po 78. tednu, dokler so imeli dostop do adalimumaba.

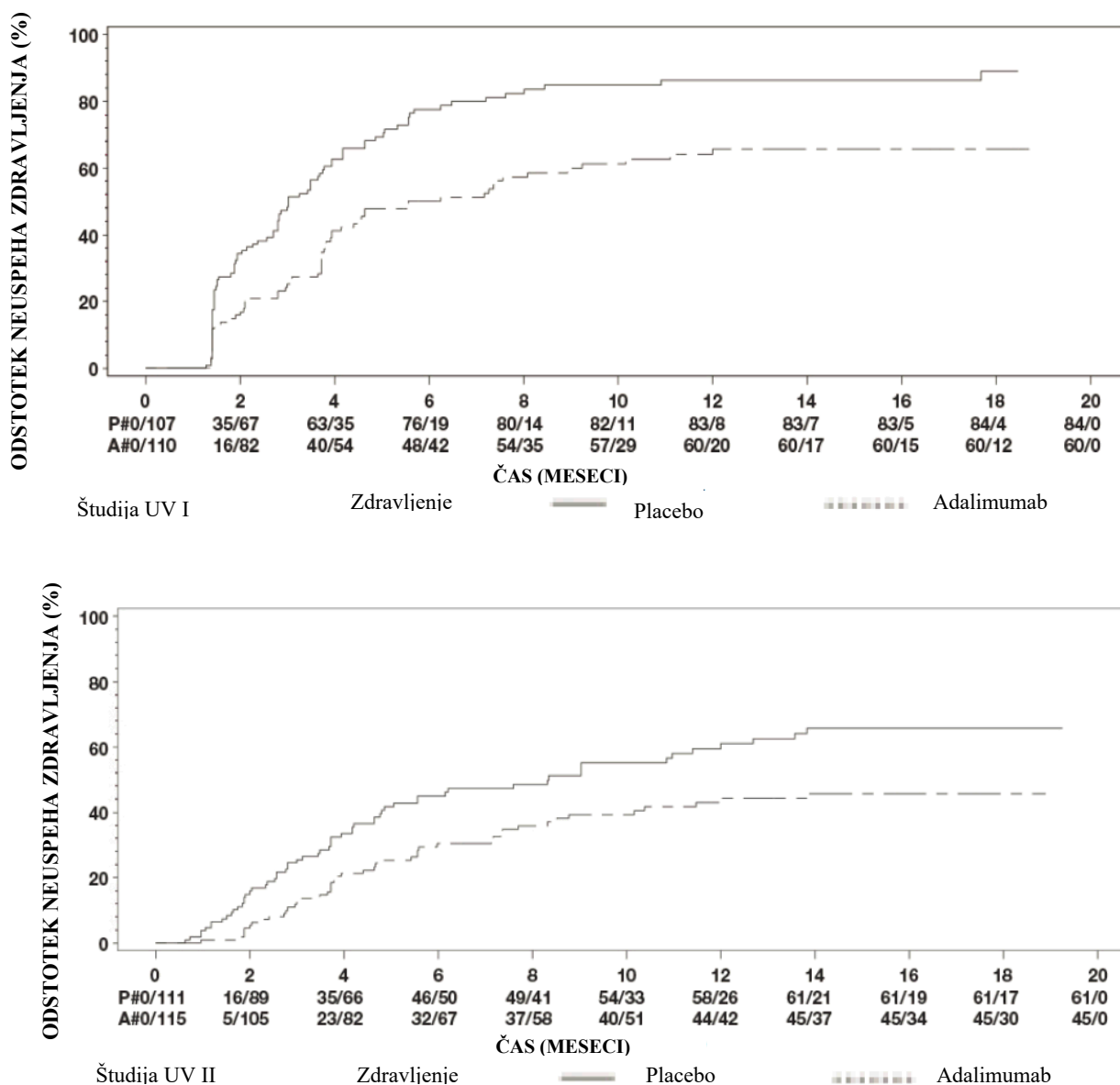
Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično pomembno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 16). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 16. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	n	Neuspeh n (%)	Srednji čas do neuspeha (mesece)	HR^a	95 % IZ za HR^a	Vrednost p^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja, so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.						
^a HR adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.						
^b 2-stranska vrednost p testa log-rank.						
^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preskušancev je imelo dogodek.						

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preskušancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preskušancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zaradi zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji, zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % oči v 78. tednu. Podatki po 78. tednu so bili na splošno skladni s temi rezultati, vendar je število vključenih oseb po tem času

upadlo. Med vsemi bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih dogodkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično pomembno povprečno razliko za splošni vid, očno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom lahko pride do nastanka protiteles proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih dogodkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogostejše negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljeni z metotreksatom in zdravljeni brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo preiskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 17 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, medianem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 17. Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, mediani in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv "Paediatric ACR" 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m² (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 18. Odzivi "Ped ACR" 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odpri uveljavna faza 16 tednov				
Odziv "Ped ACR" 30 (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	adalimumab / MTX (n = 38)	placebo / MTX (n = 37)	adalimumab (n = 30)	placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32- tedenskega obdobja ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

^a odzivi "Ped ACR" 30/50/70 so bili 48. teden pomembno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzivali 16. teden (n = 144), so se odzivi "Paediatric ACR" 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preskušancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, pri katerih uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartrikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preskušancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR 30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preskušancev s PedACR 50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzivali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preskušancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije, ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela

adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejeli adalimumab. Čeprav ni statistično pomembno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazom v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 19. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 preskušancev) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 preskušancev).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju, ki je bilo zasnovano za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih preskušancih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CB), definirano kot vrednost indeksa Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30 . Preskušanci so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi CB. Preskušanci so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi preskušanci so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu preskušanci ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu preskušanci < 40 kg.

V 4. tednu so bili preskušanci glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 20.

Preglednica 20. Vzdrževalni režim

Bolnikova telesna masa	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10 .

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 21. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 22.

Preglednica 21. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih – klinična remisija glede na PCDAI in odziv

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden n = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden n = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

Preglednica 22. Študija CB pri pediatričnih bolnikih – prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p ¹
Prenehanje s kortikosteroidi	n = 33	n = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	n = 60	n = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	n = 15	n = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

² zdravljenje z imunosupresivi so lahko prekinili le v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval merila kliničnega odziva

³ opredeljena kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku

V obeh terapevtskih skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

V obeh terapevtskih skupinah so opazili tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z vprašalnikom IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov ($n = 100$) iz študije CB pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

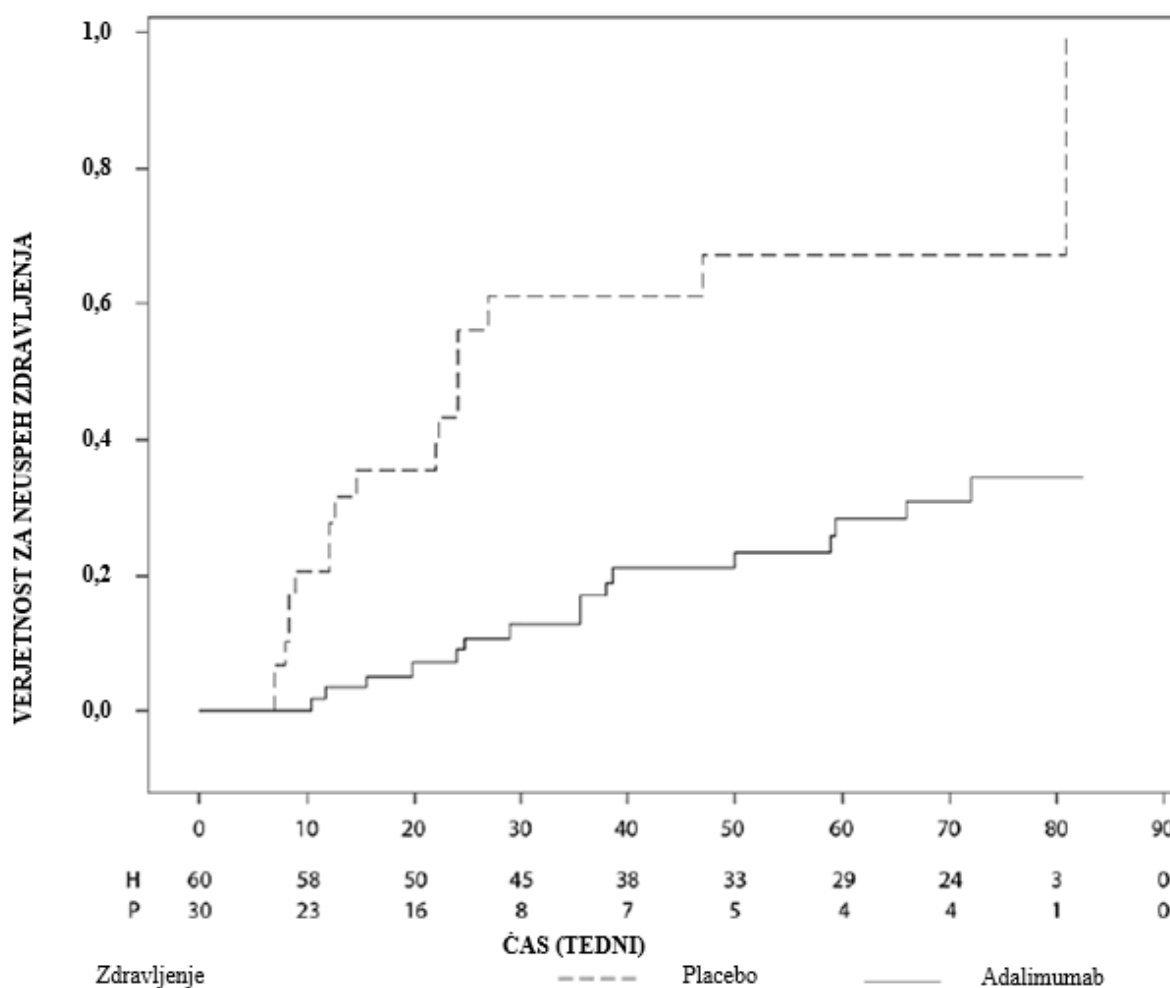
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja, so bila poslabšanje ali vztrajno neizboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitve zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je pomembno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna pri preskušancih, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri preskušancih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh preskušancev. Adalimumab je pomembno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti ($HR = 0,25$ [95 % IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preskušancev); H = adalimumab (število rizičnih preskušancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m², je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (CV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (CV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $11,8 \pm 4,3$ µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psorizao v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tedensko).

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)), je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR 50 odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti PedACR 50 odziva (EC50), je bila 3 μ g/ml (95 % IZ: 1-6 μ g/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psorizo v plakih sta bili za PASI 75 in za PGA čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 μ g/ml (95 % IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Odrasli

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 μ g/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 μ g/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psorizo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 μ g/ml.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil srednjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UK, CB ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CB).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v telesni masi se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
dinatrijev edetat dihidrat
L-metionin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga zdravila Amsparity se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 30 °C za obdobje do 30 dni. Injekcijska brizga mora biti zaščitena pred svetlobo. Če je ne uporabite v 30 dneh, jo je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z batno zaporko (klorobutilni kavčuk) in z iglo z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,4 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema, vsaka napolnjena injekcijska brizga je v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1415/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. februar 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml viala z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml viali z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do zelo svetlo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Amsparity je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Amsparity je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS) pri mladostnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis

suppurativa (acne inversa) pri mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko zdravljenje HS (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Amsparity mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Amsparity indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Amsparity, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Amsparity lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulirajoča zdravila).

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerki zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s psorizo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni.

Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Amsparity bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnove skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Amsparity znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki med zdravljenjem z zdravilom Amsparity dopolnijo 18 let, morajo nadaljevati z uporabo predpisanega vzdrževalnega odmerka.

Pri bolnikih, ki se v 8 tednih ne odzovejo na zdravljenje, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Amsparity se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Amsparity pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Okvara ledvic in/ali jeter

Adalimumab pri teh populacijah bolnikov še ni bil preskušen, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Amsparity se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Amsparity je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Amsparity natančno nadzorovati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Amsparity se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Amsparity pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Amsparity pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Amsparity zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Amsparity začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Amsparity razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo, kljub negativnemu testu za tuberkulozo, in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opazali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opazili pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Amsparity. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preizkušanj z antagonistom TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagonist TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Amsparity, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z adalimumabom pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Amsparity in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonist TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih dogodkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Amsparity pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Amsparity.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preskušancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z adalimumabom opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo adalimumab, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Amsparity uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Amsparity kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Amsparity prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Amsparity lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Amsparity pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je

predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Amsparity potrebuje kirurški poseg, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejeli adalimumab, je bila pogostnost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Polisorbat

To zdravilo vsebuje polisorbat 80. Zdravilo Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml viali z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbat 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Amsparity in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Amsparity in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Nosečnost

Veliko število (približno 2.100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1.500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1,31, 95 % interval zaupanja 0,38–4,52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1,14, 95 % interval zaupanja 0,31–4,16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1,10 (95 % interval zaupanja 0,45–2,73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potreben.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Amsparity lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Adalimumab ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9.506 bolnikih v nadzorovanih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo

za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom, (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Nadzorovane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6.089 bolnikov, ki so med nadzorovanim obdobjem dobivali adalimumab, in 3.801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih dogodkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, nadzorovanim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejela adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinuzitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepsom, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni dogodki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim dogodkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe osrednjega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojke, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹ , karcinom Merkllovih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré) ¹
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt ¹ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija ¹
	redki	pljučna fibroza ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holecistitisa, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹ , avtoimunski hepatitis ¹
	neznana pogostnost	odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriarzo) ¹ , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija ¹ , srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , kožni vaskulitis ¹ , lihenoidna kožna reakcija ¹
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nikturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	pogosti	bolečina v prsnem košu, edemi, povišana telesna temperatura ¹
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa ²
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah

¹ vključno s podatki iz spontanega poročanja

² Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil za bolnike s HS, ki so bili vsak teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinuzitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V nadzorovanih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriaro v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let, niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V nadzorovanih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriaro, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj nadzorovane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6.427 bolniki in prek 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano poročani delež malignomov približno 2,7 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano poročani delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3.441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN (zgornja meja normale) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavila pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s psoriaro v plakih in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do zvišanj ALT $\geq 3 \times$ ZMN ni prišlo v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriaro v plakih.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanem preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (n = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (n = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (n = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (n = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (n = 30), se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kratni priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Amsparity je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivne beljakovine (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z adalimumabom zdravljениm bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno s pomembnim zmanjšanjem ekspresije TNF α . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za

imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do hudo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv ACR-20. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah RA III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8. Odziv po ACR v študijah, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	placebo/ MTX ^c n = 60	adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	adalimumab ^b n = 113	placebo/ MTX ^c n = 200	adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumab vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečin in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak

drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično pomembno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično pomemben odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in pomembno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9. Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično pomembno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX – adalimumab/MTX (95 % interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11. Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) pomembno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale

monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, $p < 0,001$) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, oz. 44,5 %, $p < 0,001$).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro nadzorovanih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično pomembno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/scheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično pomembnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično pomembnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmere 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kakovosti življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Psoriza v plakih pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeks obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psorizi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psorizo v plakih s sočasno psorizo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psorizi III).

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začeni en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preskušancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI $\geq$ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriarze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 12 in 13).

Preglednica 12. Študija pri psoriazi I (REVEAL) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)
PASI $\geq$ 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 13. Študija pri psoriazi II (CHAMPION) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	metotreksat n = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 108 n (%)
PASI $\geq$ 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

^c $p < 0,01$, adalimumab v primerjavi s placebom

^d $p < 0,05$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriarze I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih dogodkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Pomembno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi pomembno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerke povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psorazio v plakih in psorazio na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [$p = 0,014$]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psorazio nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 14). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psorazio nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 14. Študija pri psoriasi IV - Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Nadzorovana s placebom		26. teden Nadzorovana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično pomembnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, nadzorovanih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezni v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical

Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, dosegel klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 15). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 15. Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %) *	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži ^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 v primerjavi s placebom

^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.

^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden pomembno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večja izboljšanja v 12. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom so bila prikazana v kakovosti življenja, povezani s koži specifičnim zdravjem, merjena z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenim z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 16).

Preglednica 16. Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja v 12. tednu po jemanju adalimumaba vsak teden

	Placebo (ukinitev zdravljenja) n = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden n = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba na teden po 12. tednih zdravljenja.

^b Bolniki, ki izpolnjujejo v protokolu določena merila za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so jih šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulirajočih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehalo odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključevala primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 17.

Preglednica 17. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	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. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so parne primerjave razmerja med adalimumabom in placebom.

* p < 0,001

** p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni dogodki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo druge antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 18. Rezultati klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično pomembno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 18. Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo pomembno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično pomembno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski

standardizirani odmerki prednizona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z neaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolniki so lahko nadaljevali zdravljenje s preiskovanim zdravilom po 78. tednu, dokler so imeli dostop do adalimumaba.

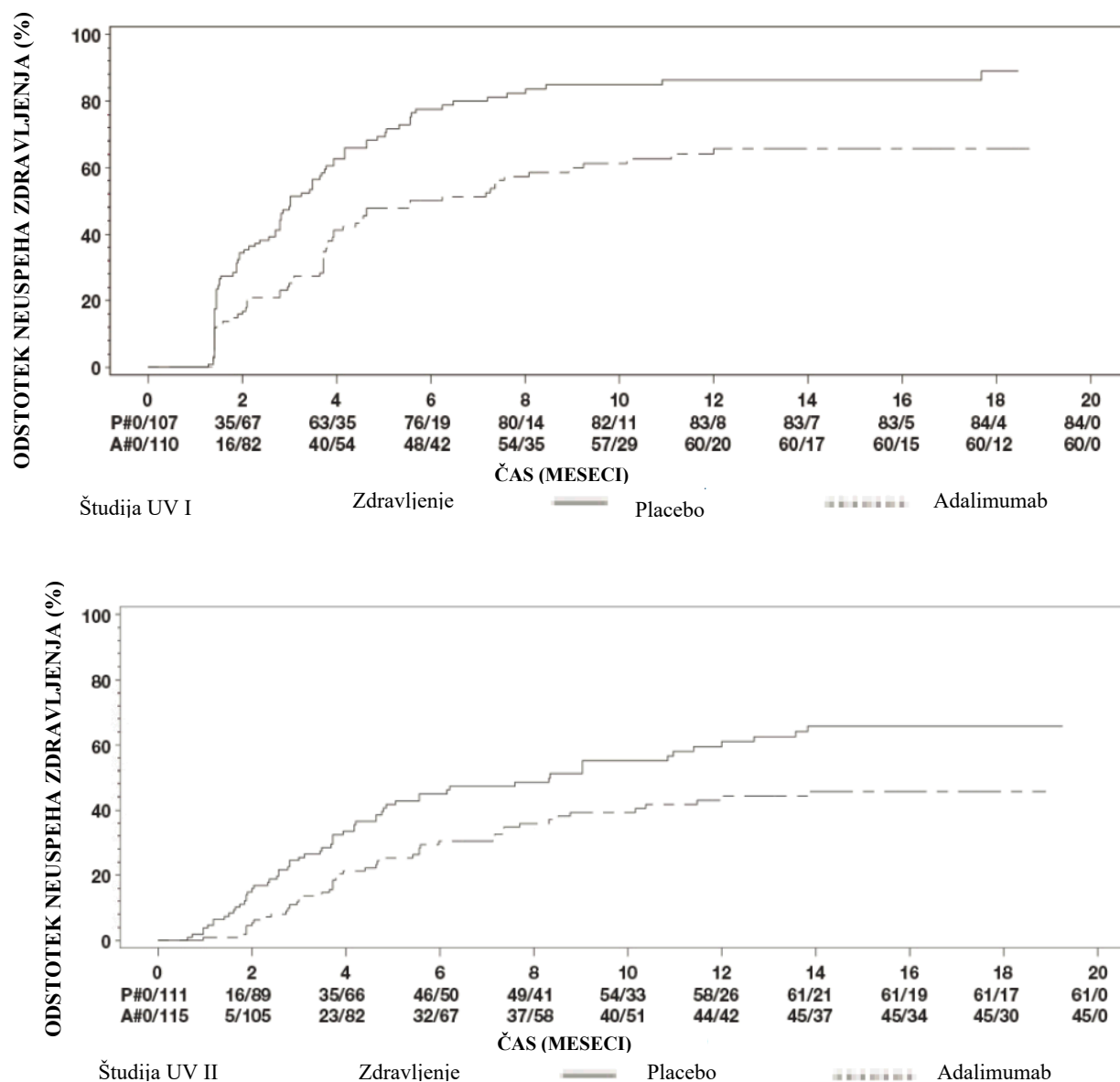
Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično pomembno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 19). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 19. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenja	n	Neuspeh n (%)	Srednji čas do neuspeha (mesece)	HR ^a	95 % IZ za HR ^a	Vrednost p ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja, so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.						
^a HR adalimumaba v primerjavi s placebo iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.						
^b 2-stranska vrednost p testa log-rank.						
^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preskušancev je imelo dogodek.						

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preskušancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preskušancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zaradi zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji, zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki po 78. tednu so bili na splošno skladni s temi rezultati, vendar je število vključenih oseb po tem času

upadlo. Med vsemi bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih dogodkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično pomembno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom lahko pride do nastanka protiteles proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih dogodkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo preiskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 20 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, medianem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 20. Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, mediani in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv "Paediatric ACR" 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m² (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 21. Odzivi "Ped ACR" 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odpri uveljavna faza 16 tednov				
Odziv "Ped ACR" 30 (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	adalimumab / MTX (n = 38)	placebo / MTX (n = 37)	adalimumab (n = 30)	placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32- tedenskega obdobja ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

^a odzivi "Ped ACR" 30/50/70 so bili 48. teden pomembno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi "Paediatric ACR" 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preskušancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, pri katerih uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartrikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preskušancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR 30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preskušancev s PedACR 50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preskušancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije, ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela

adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejeli adalimumab. Čeprav ni statistično pomembno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazom v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 22. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 preskušancev) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 preskušancev).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je predvidena na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem

preskušanju, ki je bilo zasnovano za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih preskušancih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CB), definirano kot vrednost indeksa Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30 . Preskušanci so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi CB. Preskušanci so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi preskušanci so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu preskušanci z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu preskušanci z < 40 kg.

V 4. tednu so bili preskušanci glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 23.

Preglednica 23. Vzdrževalni režim

Bolnikova telesna masa	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10 .

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 24. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 25.

Preglednica 24. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih – klinična remisija glede na PCDAI in odziv

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden n = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden n = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

Preglednica 25. Študija CB pri pediatričnih bolnikih – prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p ¹
Prenehanje s kortikosteroidi	n = 33	n = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	n = 60	n = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p¹
Remisija fistule³	n = 15	n = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

² zdravljenje z imunosupresivi so lahko prekinili le v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval merila kliničnega odziva

³ opredeljena kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku

V obeh terapevtskih skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

V obeh terapevtskih skupinah so opazili tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z vprašalnikom IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije CB pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejeli kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejeli dvojno slepo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejelo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejeli dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z adalimumabom z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejeli placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (pri bolnikih s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (pri bolnikih s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (pri bolnikih s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejeli svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana dogodka v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom so predstavljene v preglednici 26.

Preglednica 26. Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab^a največ 160 mg v 0. tednu / placebo v 1. tednu n = 30	Adalimumab^{b,c} največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu n = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^b adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^c ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

Opomba 1: obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega dogodka

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, celjenje sluznic (opredeljeno kot endoskopska podocena Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež preskušancev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 27).

Preglednica 27. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab^a največ 40 mg vsak drugi teden n = 31	Adalimumab^b največ 40 mg vsak teden n = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Celjenje sluznic pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden

^b adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden

^c pri bolnikih, ki so ob izhodišču istočasno prejeli kortikosteroide

Opomba: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih

dogodkov v 52. tednu

Dodatni raziskovalni opazovani dogodki učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 28).

Preglednica 28. Rezultati raziskovalnih opazovanih dogodkov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab^a največ 160 mg v 0. tednu / placebo v 1. tednu n = 30	Adalimumab^{b,c} največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu n = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab^d največ 40 mg vsak drugi teden n = 31	Adalimumab^e največ 40 mg vsak teden n = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^b adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^c ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^d adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden

^e adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden

Opomba 1: obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih dogodkov

Opomba 3: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z adalimumabom, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče ugotavljali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opazali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče pa so opazali pri preskušancih, ki so prejeli veliki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

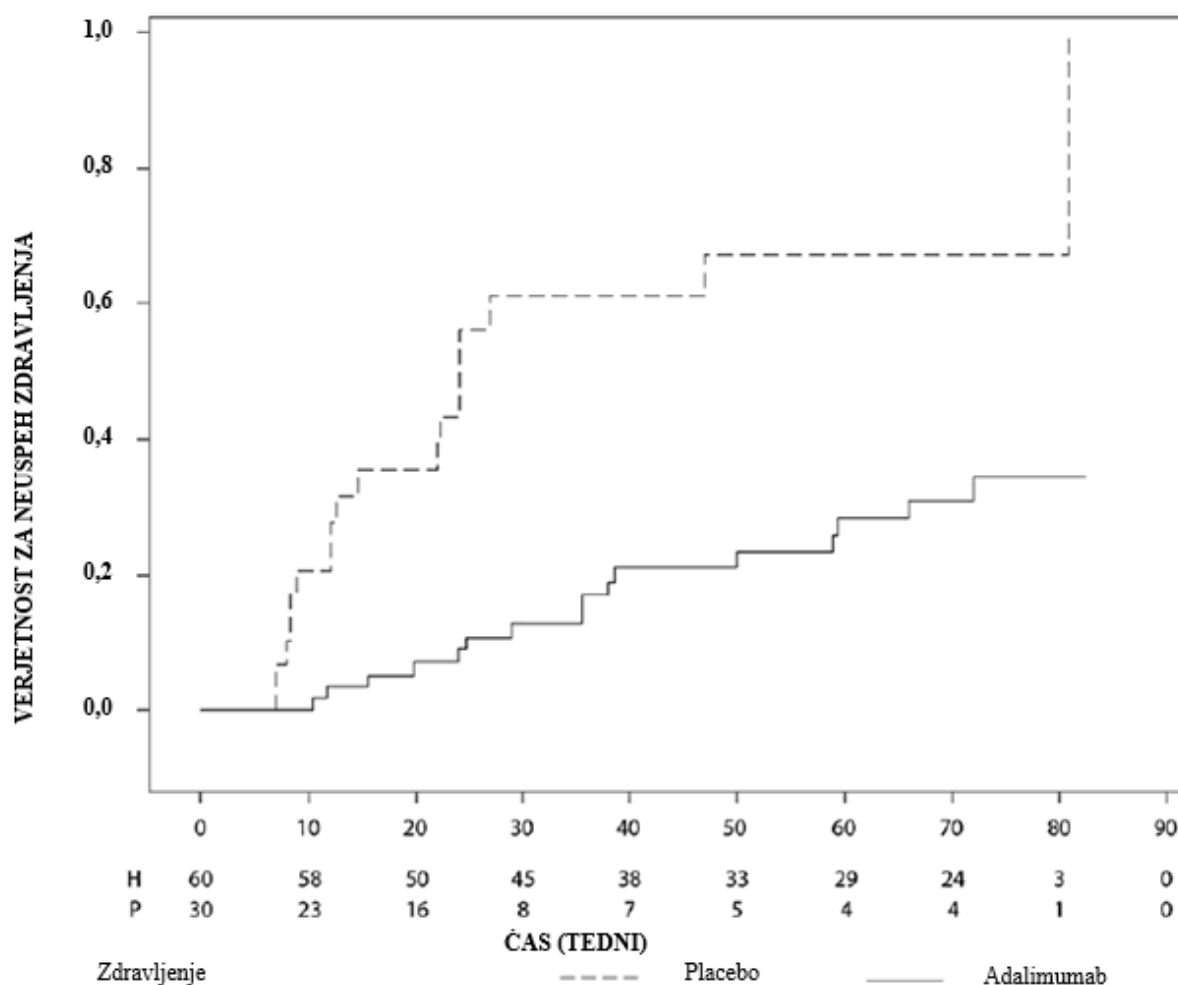
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja, so bila poslabšanje ali vztrajno neizboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitve zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je pomembno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna pri preskušanih, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri preskušanih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh preskušancev. Adalimumab je pomembno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti ($HR = 0,25$ [95 % IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preskušancev); H = adalimumab (število rizičnih preskušancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartrikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m², je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (CV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (CV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $11,8 \pm 4,3$ µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psorizao v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejeli zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejeli 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna ($\pm$ SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni

idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)), je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR 50 odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti PedACR 50 odziva (EC50), je bila 3 µg/ml (95 % IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriaro v plakih sta bili za PASI 75 in za PGA čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95 % IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Odrasli

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (Vss) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriaro je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil srednjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UK, CB ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CB in UK).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v telesni masi se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
dinatrijev edetat dihidrat
L-metionin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna viala zdravila Amsparity se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 30 °C za obdobje do 30 dni. Vialo je treba zaščititi pred svetlobo. Če je ne uporabite v 30 dneh, jo je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v viali (steklo tipa I) za enkratno uporabo, opremljeni z gumijastim zamaškom, aluminjsko obrobo in dvižno zaporko.

1 pakiranje z dvema škatlama vsebuje:

1 viala (0,8 ml sterilne raztopine), 1 prazna sterilna injekcijska brizga 1 igla, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1415/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. februar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom in napolnjenem injekcijskem peresniku z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do zelo svetlo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Amsparity je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmerne do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Amsparity je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Amsparity upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Amsparity je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Amsparity je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z adalimumabom pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatikami ni bil ustrezen. Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Amsparity upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Amsparity je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Amsparity mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Amsparity indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Amsparity, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Amsparity lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulirajoča zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred kirurškim posegom ali če se pojavi resna okužba. Razpoložljivi podatki kažejo, da je adalimumab po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegel enako velik klinični odziv in je imel podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriza

Priporočeno odmerjanje zdravila Amsparity za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Amsparity pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Amsparity bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Amsparity z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Amsparity med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Amsparity in se znaki ter simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Amsparity znova uvesti. Izkušeni s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Amsparity na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Amsparity med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Amsparity na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Amsparity za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z zdravilom Amsparity so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Amsparity se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Adalimumab pri teh populacijah bolnikov še ni bil preskušen, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti.

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Amsparity se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Amsparity pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankilozirajočim spondilitisom

Uporaba adalimumaba pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozirajoči spondilitis in psoriatični artritis ni primerna.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s psorizo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni.

Odmerjanje adalimumaba pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Amsparity 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Amsparity bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Amsparity znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih dogodkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:

- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki med zdravljenjem z zdravilom Amsparity dopolnijo 18 let, morajo nadaljevati z uporabo predpisanega vzdrževalnega odmerka.

Pri bolnikih, ki se v 8 tednih ne odzovejo na zdravljenje, je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Amsparity se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z adalimumabom pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Amsparity pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Amsparity se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Amsparity pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo Amsparity se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Amsparity je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Amsparity natančno nadzorovati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Amsparity se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Amsparity pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Amsparity pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Amsparity zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Amsparity začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Amsparity razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo, kljub negativnemu testu za tuberkulozo, in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opazali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega protimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opazili pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Amsparity, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Amsparity prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Amsparity pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Amsparity. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Amsparity nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preizkušanj z antagonistom TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Amsparity, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z adalimumabom pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Amsparity in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazom, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih dogodkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Amsparity pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe,

krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Amsparity.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preskušancev z revmatoidnim artritismom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z adalimumabom opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo adalimumab, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Amsparity uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Amsparity kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Amsparity prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Amsparity lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Amsparity pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Amsparity ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Kirurški posegi

Izkušnje z varnostjo kirurških posegov pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Amsparity potrebuje kirurški poseg, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejeli adalimumab, je bila pogostnost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Polisorbat

To zdravilo vsebuje polisorbat 80. Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom in napolnjenem injekcijskem peresniku z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbat 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so ga jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Amsparity in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Amsparity in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Nosečnost

Veliko število (približno 2.100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s

1.500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1,31, 95 % interval zaupanja 0,38-4,52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1,14, 95 % interval zaupanja 0,31-4,16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1,10 (95 % interval zaupanja 0,45-2,73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potreben.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Amsparity lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Adalimumab ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9.506 bolnikih v nadzorovanih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom, (ankilozirajočim spondilitisom in

aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Nadzorovane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6.089 bolnikov, ki so med nadzorovanim obdobjem dobivali adalimumab, in 3.801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih dogodkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, nadzorovanim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejela adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinuzitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni dogodki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim dogodkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe osrednjega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojke, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza, demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré) ¹
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt ¹ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija ¹
	redki	pljučna fibroza ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holecistitisa, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹ , avtoimunski hepatitis ¹
	neznana pogostnost	odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriarzo) ¹ , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija ¹ , srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹ , sindrom Stevens-Johnson ¹ , angioedem ¹ , kožni vaskulitis ¹ , lihenoidna kožna reakcija ¹
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nikturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	pogosti	bolečina v prsnem košu, edemi, povišana telesna temperatura ¹
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa ²
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah

¹ vključno s podatki iz spontanega poročanja

² Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil za bolnike s HS, ki so bili vsak teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinuzitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V nadzorovanih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriaro v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let, niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V nadzorovanih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriaro, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj nadzorovane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6.427 bolniki in prek 26.439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1.000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1.000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1.000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano poročani delež malignomov približno 2,7 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano poročani delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1.000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protitjednih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3.441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN (zgornja meja normale) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavila pri 6,1 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN se niso pojavila v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ZMN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V nadzorovanih preskušanjih 3. faze z adalimumabom pri bolnikih s psorizao v plakih in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do zvišanj ALT $\geq 3 \times$ ZMN ni prišlo v preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psorizao v plakih.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanem preskušanju 3. faze z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (n = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (n = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (n = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (n = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (n = 30), se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ZMN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Amsparity je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opazili hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivne beljakovine (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z adalimumabom zdravljениm bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno s pomembnim zmanjšanjem ekspresije TNF α . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za

imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do hudo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv ACR-20. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah RA III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8. Odziv po ACR v študijah, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	placebo/ MTX ^c n = 60	adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	placebo n = 110	adalimumab ^b n = 113	placebo/ MTX ^c n = 200	adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumab vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**} p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečin in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak

drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično pomembno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično pomemben odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in pomembno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9. Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z adalimumabom ali kombinirano zdravljenje z adalimumabom/metotreksatom in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z adalimumabom. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično pomembno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX – adalimumab/MTX (95 % interval zaupanja ^b)	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotreksat

^b 95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.

^c na podlagi analize rangov

^d zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11. Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p ^a	vrednost p ^b	vrednost p ^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) pomembno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale

monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, $p < 0,001$) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, oz. 44,5 %, $p < 0,001$).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro nadzorovanih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (Health Assessment Questionnaire) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično pomembno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (Short Form Health Survey) za vse odmerke/scheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično pomembnim seštevkom PCS (Physical Component Summary) in statistično pomembnima seštevkomoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)), so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kakovosti življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg vsak drugi teden so ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulirajoča antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preskušanci ($n = 215$, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Pomemben odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12. Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, nadzorovani s placebom – študija I - Zmanjšanje znakov in simptomov

Odziv	placebo n = 107	adalimumab n = 208
ASAS^a 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI^b 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

***, ** Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih pomembno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično pomembni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in 6,5 pri bolnikih na placebo), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z imunomodulirajoči antirevmatičnimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z NSAID. Dvojno slepi fazi je sledila odprta faza, v kateri so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13. Odziv učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakalnih sklepov ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d povprečna sprememba od izhodišča

^e n = 91 placebo in n = 87 adalimumab

^f C-reaktivna beljakovina z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)

^g n = 73 placebo in n = 70 adalimumab

^h Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

ⁱ n = 84 placebo in adalimumab

^j n = 82 placebo in n = 85 adalimumab

***, **, * Statistično pomembno pri p < 0,001, < 0,01 in < 0,05, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri odprtih podaljšanih študijah se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivno beljakovino z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ohranilo do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično pomembno večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri odprtih podaljšanih študijah ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

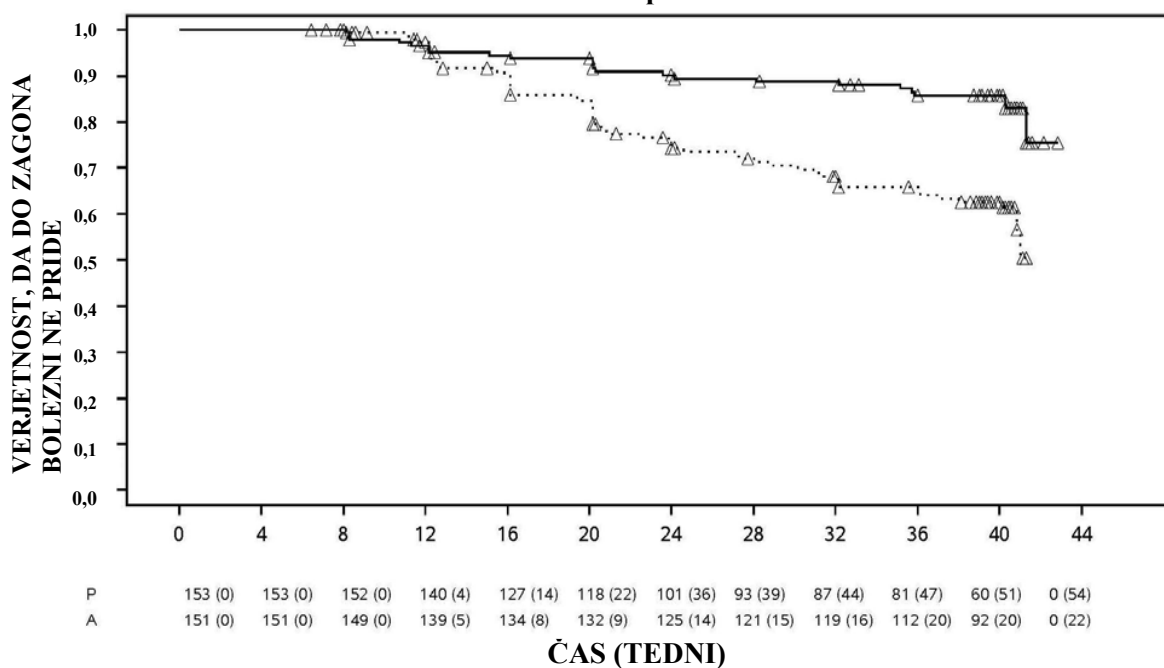
673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov.

Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (n = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejeli bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (n = 152) ali placebo (n = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom nadzorovanim obdobju (celotno trajanje študije

68 tednov). Preskušanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS $\geq 2,1$ pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejeli adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, $p < 0,001$) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Zdravljenje — — Placebo — Adalimumab Δ anonimizirano
Opomba: P = placebo (število rizičnih preskušancev(zagon bolezni)); A = adalimumab (število rizičnih preskušancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine, namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS $< 1,3$).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično pomembno večje izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14. Odziv učinkovitosti v s placebom nadzorovanem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa Odziv v 68. tednu	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni ^d	64,1 %	40,8 %***

^a ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society)

^b izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen

^c ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d delni zagon bolezni je določen kot ASDAS $\geq 1,3$ vendar $< 2,1$ pri dveh zaporednih obiskih

***, ** Statistično pomembno s $p < 0,001$ in $< 0,01$ (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom nadzorovanih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15. Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** $p < 0,001$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom

* $p < 0,05$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevnik po Sharpu (modified Total Sharp

Score, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ v skupini s placebom (po 24 tednih) in $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preskušancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja ($n = 102$), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo. Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično pomembno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (Short Form Health Survey). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeks obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psorizi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psorizo v plakih s sočasno psorizo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psorizi III).

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začnši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preskušancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psorizi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50 , odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psorize 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psorizi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16. Študija pri psoriazi I (REVEAL) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)
PASI $\geq 75^a$	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 17. Študija pri psoriazi II (CHAMPION) - Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	metotreksat n = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

^c $p < 0,01$, adalimumab v primerjavi s placebom

^d $p < 0,05$, adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemale stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih dogodkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Pomembno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi pomembno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerke povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriaro v plakih in psoriaro na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [$p = 0,014$]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriaro nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaro nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaro nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaro nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaro nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriaro nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18. Študija pri psoriazi IV - Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Nadzorovana s placebom		26. teden Nadzorovana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in $\geq$ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično pomembnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, nadzorovanih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezni v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v

2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, dosegel klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 19. Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %) *	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)***
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži ^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 v primerjavi s placebom

^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.

^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden pomembno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večja izboljšanja v 12. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom so bila prikazana v kakovosti življenja, povezani s koži specifičnim zdravjem, merjena z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenim z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20. Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja v 12. tednu po jemanju adalimumaba vsak teden

	Placebo (ukinitvev zdravljenja) n = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden n = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden n = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba na teden po 12. tednih zdravljenja.

^b Bolniki, ki izpolnjujejo v protokolu določena merila za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so jih šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulirajočih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehalo odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključevala primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	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. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so parne primerjave razmerja med adalimumabom in placebom.

* p < 0,001

** p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni dogodki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo druge antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično pomembno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22. Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
26. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	n = 170	n = 172	n = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

** p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo pomembno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I ter 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III. Klinična remisija

se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično pomembno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah.

V študiji UK-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 160 mg 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UK-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično pomembno večjem odstotku tako v študiji UK-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UK-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UK-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UK-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23. Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UK-II (odstotek bolnikov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden
52. teden	N = 246	N = 248
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	6 %	13 %*
8. in 52. teden	n = 140	n = 150
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 ;

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve (RBS) ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikov v študiji UK-II predhodno anti-TNF zdravljenje z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno anti-TNF zdravljenje ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UK-I in UK-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UK III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UK-I in UK-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UK-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z neaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolniki so lahko nadaljevali zdravljenje s preiskovanim zdravilom po 78. tednu, dokler so imeli dostop do adalimumaba.

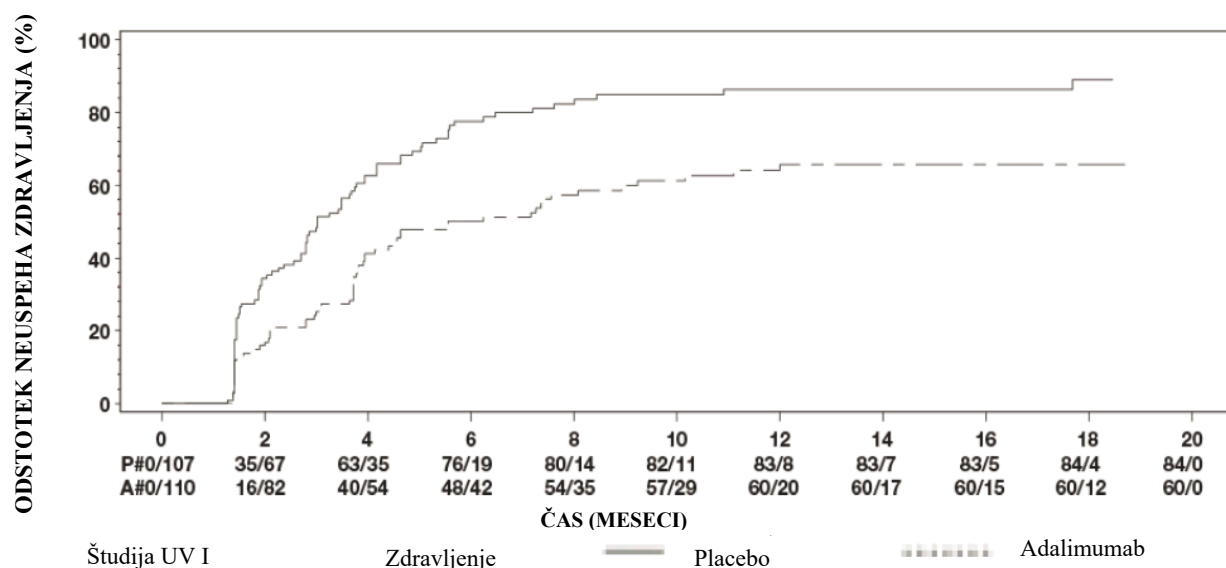
Klinični odziv

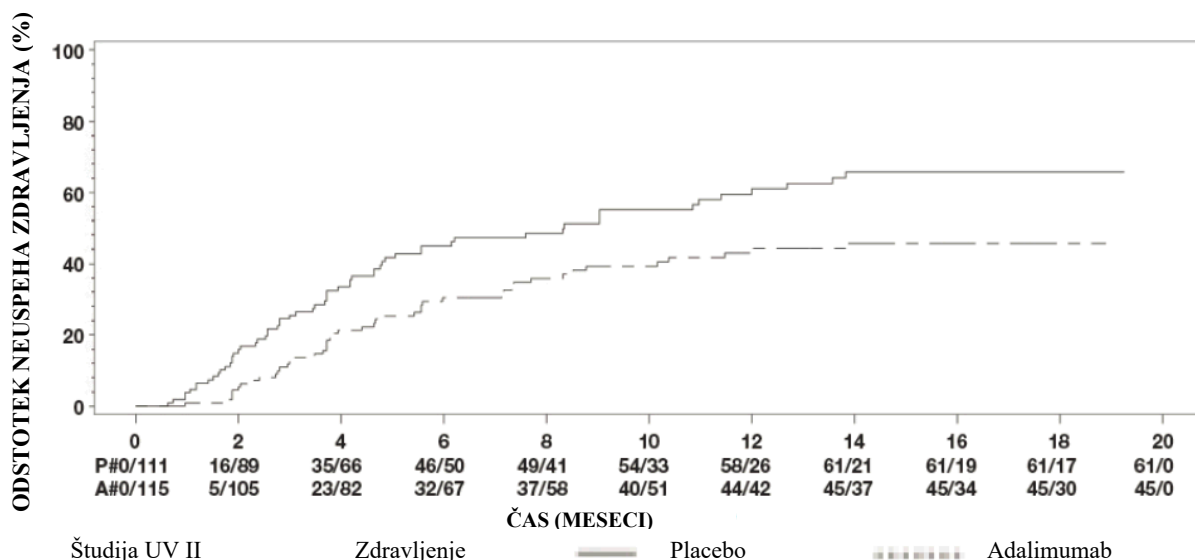
Rezultati iz obeh študij kažejo statistično pomembno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 2).

Preglednica 24. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	n	Neuspeh n (%)	Srednji čas do neuspeha (meseči)	HR ^a	95 % IZ za HR ^a	Vrednost p ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja, so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.						
^a HR adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.						
^b 2-stranska vrednost p testa log-rank.						
^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preskušancev je imelo dogodek.						

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preskušancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preskušancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zaradi zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji, zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki po 78. tednu so bili na splošno skladni s temi rezultati, vendar je število vključenih oseb po tem času upadlo. Med vsemi bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih dogodkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično pomembno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumaba v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom lahko pride do nastanka protiteles proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih dogodkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogostejše negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo preiskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, medianem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25. Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, mediani in največji odmerki
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv "Paediatric ACR" 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili adalimumab 24 mg/m² (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26. Odzivi "Ped ACR" 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv "Ped ACR" 30 (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	adalimumab / MTX (n = 38)	placebo / MTX (n = 37)	adalimumab (n = 30)	placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32- tedenskega obdobja ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

^a odzivi "Ped ACR" 30/50/70 so bili 48. teden pomembno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden ($n = 144$), so se odzivi "Paediatric ACR" 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preskušancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, pri katerih uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preskušancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAID.

12. teden je bil odziv PedACR 30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preskušancev s PedACR 50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden ($n = 27$ od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preskušancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije, ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejeli adalimumab. Čeprav ni statistično pomembno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1–0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ

25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerke 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 preskušancev) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 preskušancev).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih preskušanj z adalimumabom pri mladostnikih s HS niso izvedli. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je predvidena na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju, ki je bilo zasnovano za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih preskušancih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CB), definirano kot vrednost indeksa Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Preskušanci so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi CB. Preskušanci so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi preskušanci so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu preskušanci z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu preskušanci z < 40 kg.

V 4. tednu so bili preskušanci glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1 : 1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28. Vzdrževalni režim

Bolnikova telesna masa	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih – klinična remisija glede na PCDAI in odziv

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden n = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden n = 95	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

Preglednica 30. Študija CB pri pediatričnih bolnikih – prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	Vrednost p ¹
Prenehanje s kortikosteroidi	n = 33	n = 38	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	n = 60	n = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	n = 15	n = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ vrednost p za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku

² zdravljenje z imunosupresivi so lahko prekinili le v 26. tednu ali po njem po presoji raziskovalca, če je bolnik izpolnjeval merila kliničnega odziva

³ opredeljena kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku

V obeh terapevtskih skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

V obeh terapevtskih skupinah so opazili tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kakovosti življenja (vključno z vprašalnikom IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije CB pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija

nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejeli kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejeli dvojno slepo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejelo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejeli dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z adalimumabom z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejeli placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (pri bolnikih s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (pri bolnikih s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (pri bolnikih s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejeli svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana dogodka v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31. Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab^a največ 160 mg v 0. tednu / placebo v 1. tednu n = 30	Adalimumab^{b,c} največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu n = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^b adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^c ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

Opomba 1: obe induksijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega dogodka

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, celjenje sluznic (opredeljeno kot endoskopska podocena Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež preskušancev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32. Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab^a največ 40 mg vsak drugi teden n = 31	Adalimumab^b največ 40 mg vsak teden n = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Celjenje sluznic pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden

^b adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden

^c pri bolnikih, ki so ob izhodišču istočasno prejeli kortikosteroide

Opomba: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu

Dodatni raziskovalni opazovani dogodki učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33. Rezultati raziskovalnih opazovanih dogodkov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab^a največ 160 mg v 0. tednu / placebo v 1. tednu n = 30	Adalimumab^{b,c} največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu n = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab^d največ 40 mg vsak drugi teden n = 31	Adalimumab^e največ 40 mg vsak teden n = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^b adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^c ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu

^d adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden

^e adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden

Opomba 1: obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih dogodkov

Opomba 3: bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih dogodkov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z adalimumabom, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče ugotavljali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče pa so opažali pri preskušancih, ki so prejeli veliki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

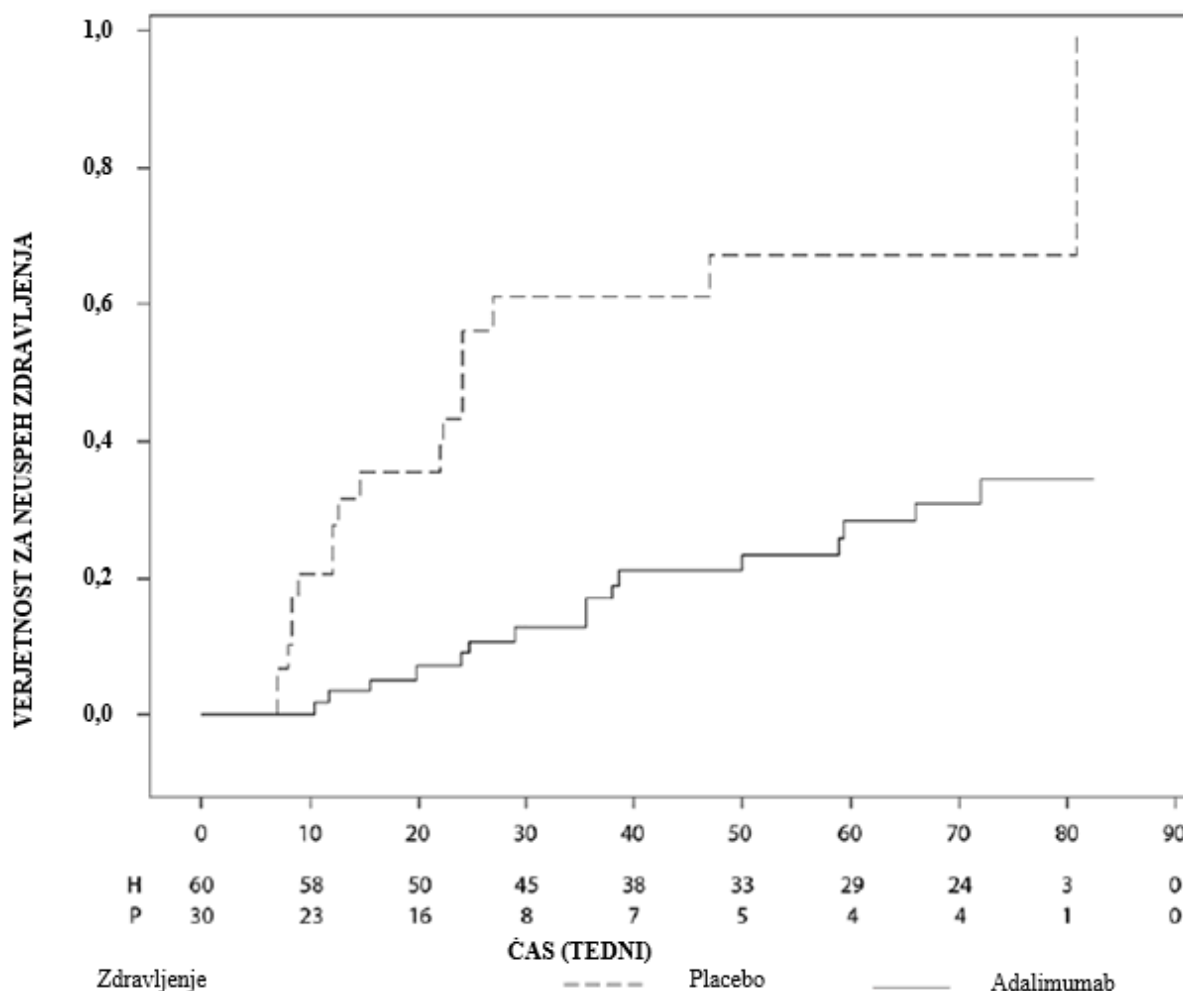
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja, so bila poslabšanje ali vztrajno neizboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitve zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je pomembno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna pri preskušanih, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri preskušanih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh preskušancev. Adalimumab je pomembno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti ($HR = 0,25$ [95 % IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preskušancev); H = adalimumab (število rizičnih preskušancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije

sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (Vss) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartrikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m², je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (CV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (CV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $11,8 \pm 4,3$ µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psorizao je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psorizao v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba

vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejeli zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejeli 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna ($\pm$ SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu $15,7 \pm 5,60$ µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil srednjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entežitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, starih manj kot 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UK, CB ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CB in UK).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entežitisom (ERA)), je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR 50 odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti PedACR 50 odziva (EC50), je bila 3 µg/ml (95 % IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 in za PGA čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95 % IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v telesni masi se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
saharoza
dinatrijev edetat dihidrat
L-metionin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti, zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Amsparity se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 30 °C za obdobje do 30 dni. Injekcijska brizga ali injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 30 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z batno zaporko (klorobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema, v pretisnem omotu.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema, vsaka napolnjena injekcijska brizga je v pretisnem omotu.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,8 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci, vsaka napolnjena injekcijska brizga je v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,8 ml sterilne raztopine) s 6 alkoholnimi zloženci, vsaka napolnjena injekcijska brizga je v pretisnem omotu.

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki ga uporabi bolnik, vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Injekcijska brizga znotraj peresnika je narejena iz stekla tipa I z batno zaporko (klorobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (0,8 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (0,8 ml sterilne raztopine) s 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. februar 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

ali

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Opozorilna kartica za bolnika (za odrasle in otroke) vsebuje naslednje ključne podatke:

- okužbe, vključno s tuberkulozo,
- rak,
- težave živčnega sistema,
- cepljenja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1415/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amsparity 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Amsparity 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Vsebuje 2 škatli, vsaka škatla je namenjena enkratnemu injiciranju.

Ena škatla vsebuje:

- 1 viala
- 1 sterilna injekcijska brizga
- 1 sterilna igla
- 1 sterilni adapter za vialo
- 2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1415/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala

1 sterilna injekcijska brizga

1 sterilna igla

1 sterilni adapter za vialo

2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1415/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 in voda za injekcije. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga

2 alkoholna zloženca

2 napolnjeni injekcijski brizgi

2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge

4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih brizg

6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amsparity 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika

2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki

4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Napolnjen peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Amsparity 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Amsparity 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

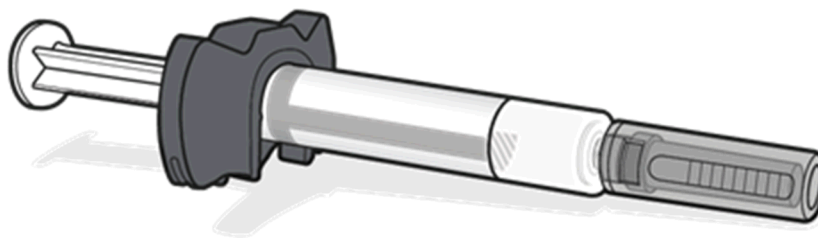
40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab



Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Otrokov zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Amsparity in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte vi ali vaš otrok vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Amsparity
3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amsparity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Amsparity vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski (obrambni) sistem otrokovega telesa.

Zdravilo Amsparity je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih,
- luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih,
- Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih,
- uveitis pri pediatričnih bolnikih.

Učinkovina v zdravilu Amsparity, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α) in je vključena v imunski (obrambni) sistem ter prisotna v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih

boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Amsparity zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejel zdravilo Amsparity.

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite priraščajo na kost.

Zdravilo Amsparity se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejel zdravilo Amsparity.

Luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar le-ti razpadejo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Luskavico naj bi povzročala motnja v delovanju imunskega sistema, ki povzroči povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki jih nanašamo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo ne delujejo dovolj dobro ali pa niso primerna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če ima vaš otrok Crohnovo bolezen, bo najprej dobil druga zdravila. Če se na ta zdravila ne bo dovolj dobro odzval, bo za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejel zdravilo Amsparity.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost motenj v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Amsparity deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje otrok in mladostnikov od 2. leta starosti s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, pri katerih je vnetje prizadelo sprednji del očesa.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni prejel zdravilo Amsparity.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Amsparity

Ne uporabljajte zdravila Amsparity

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo, sepsa (zastupitev krvi) ali oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, na primer vročino, rane, je utrujen ali ima težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Amsparity se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da vi in otrokov zdravnik zabeležita zaščiteno ime in številko serije otrokovega zdravila.

Alergijske reakcije

- Če ima vaš otrok alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Amsparity ne injicirajte več in se takoj posvetujte z otrokovim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenjsko ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Amsparity posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity se pri vašem otroku lahko poveča dovzetnost za okužbe. To tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, ali druge oportunistične okužbe (neobičajni kužni organizmi) in sepsa (zastupitev krvi). V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Otrokov zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o primerih tuberkuloze, bo otrokov zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity pregledal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo temeljit zdravniški pregled, vključno z otrokovo anamnezo in ustreznimi presejalnimi testi (na primer rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na otrokovo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki je imel to bolezen. Če ima vaš otrok aktivno tuberkulozo, zdravila Amsparity ne smete uporabiti.

- Tuberkuloza se lahko pojavi med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje proti tuberkulozi.
- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne mine, zmanjšanje telesne mase, pomanjkanje energije, rahla vročina) ali kakršnakoli druga okužba, to takoj povejte otrokovemu zdravniku.

Potovanja/ponavljajoča se okužba

- Otrokovemu zdravniku povejte, če vaš otrok živi na območju ali potujete v predele, kjer so endemične (prisotne) glivične okužbe, na primer histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Otrokovemu zdravniku povejte, če je imel vaš otrok v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Vi in otrokov zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se vaš otrok zdravi z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi okužbe, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Hepatitis B

- Otrokovemu zdravniku povejte, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktivno okužbo s HBV ali če menite, da pri otroku obstaja tveganje za okužbo s HBV. Otrokov zdravnik mora vašega otroka testirati na okužbo s HBV. Pri osebah, ki so nosilci virusa hepatitisa B, lahko adalimumab ponovno aktivira okužbo s tem virusom. V nekaterih redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte otrokovemu zdravniku, da jemlje zdravilo Amsparity. Otrokov zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Demielinizirajoča bolezen

- Če ima vaš otrok demielinizirajočo bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza) oziroma se pri njem pojavi ta bolezen, bo otrokov zdravnik presodil, ali lahko prejme zdravilo Amsparity oziroma nadaljuje z zdravljenjem s tem zdravilom. Otrokovemu zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, oslabelost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v kateremkoli delu telesa.

Cepljenje

- Določena cepiva vsebujejo žive, a oslABLJENE oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni in lahko povzročijo okužbe, zato jih med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ne smemo dajati. Preden vaš otrok opravi kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity opravijo vsa potrebna cepljenja za njihovo starost. Če je vaš otrok prejemal zdravilo Amsparity med nosečnostjo, lahko obstaja povečano tveganje, da bo otrok dobil okužbo, in sicer v času do približno petih mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amsparity, ki ga je mati prejela med nosečnostjo. Pomembno je, da zdravnikom njenega dojenčka in drugim zdravstvenim delavcem poveste, da je med nosečnostjo uporabljala zdravilo Amsparity, da lahko presodijo, kdaj bo lahko njen dojenček prejel katero cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca. Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Amsparity, mora otrokov zdravnik pozorno spremljati stanje njegovega oz. njenega srčnega popuščanja. Če se pri vašem otroku pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje nog) ali se ti simptomi poslabšajo, se morate takoj obrniti na otrokovega zdravnika.

Vročina, podplutbe, krvavite ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo lahko ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali pomagajo zaustaviti krvavitev. Če se pri vašem otroku pojavi vročina, ki ne mine, zlahka dobi podplutbe, zakrvavi ali je zelo bled, takoj pokličite otrokovega zdravnika. Otrokov zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF α , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, lahko obstaja večja verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrste raka, ki prizadenejo krvne celice in kostni mozeg). Če vaš otrok uporablja zdravilo Amsparity, lahko pri njem obstaja povečano tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili redko in resno vrsto limfoma. Nekateri od teh bolnikov so se zdravili tudi z zdraviloma azatioprin ali merkaptopurin. Povejte otrokovemu zdravniku, če vaš otrok jemlje azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Amsparity.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amsparity, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože ali se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, o tem obvestite otrokovega zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, imenovano kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), ki so se zdravili z drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri vrst raka, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vašega otroka primerno.

Avtoimuna obolenja

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Amsparity povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite otrokovega zdravnika, če se pri otroku pojavijo simptomi, kot so trdovraten, nepojasnen izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Amsparity

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Amsparity vaš otrok ne sme jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba z drugimi antagonisti TNF ter anakinro in abaceptom ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za

okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij. Če imate vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Vaš otrok mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Če je vaš otrok noseč, misli, da je noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Amsparity se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.

Zdravilo Amsparity se lahko uporablja med dojenjem.

Če je vaš otrok prejemal zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njegov dojenček dobil okužbo. Pomembno je, da obvestite zdravnika dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je vaš otrok med nosečnostjo prejemal zdravilo Amsparity, preden bo dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Amsparity ima lahko blag vpliv na otrokovo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,08 mg polisorbata 80 v eni 0,4 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če ima vaš otrok kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Amsparity vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,4 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Amsparity za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše drugo jakost zdravila Amsparity, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Zdravilo Amsparity je treba injicirati pod kožo (subkutana uporaba).

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	ni opomb

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	ni opomb

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden.	ni opomb
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	ni opomb

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	ni opomb
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	ni opomb

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 160 mg, ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko vašemu otroku poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik lahko vašemu otroku poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto vzeti?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Amsparity je priporočljivo jemati skupaj z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Zdravilo Amsparity je priporočljivo jemati skupaj z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Amsparity se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Amsparity, navodila za uporabo, so na voljo na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Amsparity, kot bi smeli

Če otroku zdravilo Amsparity pomotoma injicirate pogosteje, kot bi morali, pokličite otrokovega zdravnika ali farmacevta in razložite, da je vaš otrok prejel več zdravila, kot bi smel. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Amsparity

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Amsparity, mu morate odmerek zdravila Amsparity injicirati takoj, ko se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če je vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Amsparity

O odločitvi, da bi vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Amsparity, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Otrokovi simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Amsparity.

Nujno poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- oteklost obraza, dlani in stopal,
- težave pri dihanju, požiranju,
- kratko sapo ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Otrokovemu zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, kot so vročina, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, oslabelost oziroma utrujenost ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot so mravljinčenje, odrevenelost, dvojni vid ali oslabelost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot je bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki kažejo na bolezen krvi, kot so dolgotrajna vročina, podplutbe, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani znaki in simptomi lahko predstavljajo spodaj naštetе neželene učinke, ki so jih opazili pri uporabi adalimumaba:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah ali sklepih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ust (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- tesnoba;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali odrevenelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v križu in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, kot da se soba vrti);

- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (čvrsta oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las in dlak;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsnem košu;
- edem (nabiranje tekočine v telesu, ki povzroča otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitve ali podplutbe;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične (neobičajne) okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe), ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen;
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki prizadene limfni sistem (limfom), in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogostejše kot bolezen, imenovana sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (okvara živcev);
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni infarkt;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročijo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;

- bolečine pri požiranju;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotina;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunska bolezen, ki vključuje vnetje kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezní živčevja (kot sta vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, bolezen, ki lahko povzroči oslabelost mišic, nenormalne občutke ter mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- predrtje črevesa (luknja v steni črevesa);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe z virusom hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem, ki povzroči nastajanje mehurjev);
- edem obraza (otekanje obraza), povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna kožna reakcija (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnopranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- zvečane vrednosti lipidov v krvi;

- zvečane vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- zvečana vrednost sečne kisline v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok dobi katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amsparity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je treba (na primer med potovanjem), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Amsparity hranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) največ 30 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 30 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste brizgo prvič vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amsparity

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbitat 80” in “Zdravilo Amsparity vsebuje natrij”).

Izgled napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Amsparity in vsebina pakiranja

Zdravilo Amsparity 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za uporabo pri pediatrični populaciji je na voljo kot sterilna raztopina 20 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Amsparity je steklena brizga, ki vsebuje bistro, brezbarvno do zelo svetlo rjavo raztopino adalimumaba.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Amsparity je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

ali

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Amsparity (adalimumab)

20 mg

enkratni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano injiciranje

Navodilo shranite. Ta navodila prikazujejo postopek za pripravo in injiciranje zdravila korak za korakom.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi do uporabe shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno sončno svetlobo.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi lahko po potrebi, na primer, če z otrokom potujete, do 30 dni shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C.

Zdravilo Amsparity, pripomočke za injiciranje in vsa druga zdravila hranite izven dosega otrok.

Zdravilo Amsparity za injiciranje je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki vsebuje enkratni odmerek zdravila.

Zdravila Amsparity **ne** poskušajte injicirati otroku, dokler ne preberete in razumete navodil za uporabo. Če otrokov zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt presodi, da ste injekcije zdravila Amsparity sposobni dajati otroku doma, vas mora poučiti o pravilnem načinu za njegovo pripravo in injiciranje.

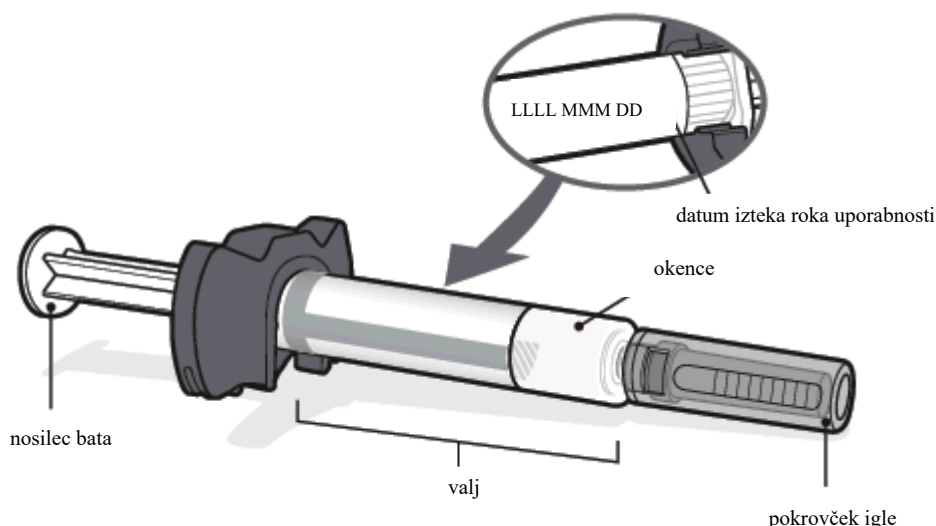
Prav tako je pomembno, da se z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite in prepričate, da ste razumeli navodila o odmerjanju zdravila Amsparity vašemu otroku. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Amsparity, si lahko to vnaprej označite na koledarju. Če imate vprašanja glede pravilnega načina injiciranja zdravila Amsparity, se o tem posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Po ustreznem urjenju lahko injekcije zdravila Amsparity daje otrok ali druga oseba, na primer družinski član ali prijatelj.

1. Pripomočki, ki jih potrebujete

- Naslednje pripomočke boste potrebovali pri vsakem injiciranju zdravila Amsparity. Pripomočke položite na čisto, ravno površino.
 - 1 napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Amsparity v omotu v škatli
 - 1 alkoholni zloženec v škatli
 - 1 kos vate ali blazinica iz gaze (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity)
 - primeren vsebnik za odlaganje ostrih predmetov (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity).

Pomembno: Če imate vprašanja o napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Amsparity ali o samem zdravilu za vašega otroka, se o tem posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.



2. Priprave

- Vzemite škatlo z zdravilom Amsparity iz hladilnika.
- Odprite škatlo in vzemite ven omot z napolnjeno injekcijsko brizgo.
- Preglejte škatlo in omot; zdravila **ne** uporabite, če:
 - se je rok uporabnosti iztekel,
 - je bilo zamrznjeno ali odtajano,
 - vam je padlo na tla, čeprav je videti nepoškodovano,
 - je bilo izven hladilnika več kot 30 dni,
 - se zdi poškodovano,
 - škatla ni več nepredušno zaprta.
- Če velja karkoli od navedenega, napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite na enak način kot uporabljeno brizgo. V tem primeru potrebujete novo napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste otroku dali injekcijo.
- Umijte si roke z milom in vodo ter jih popolnoma osušite.

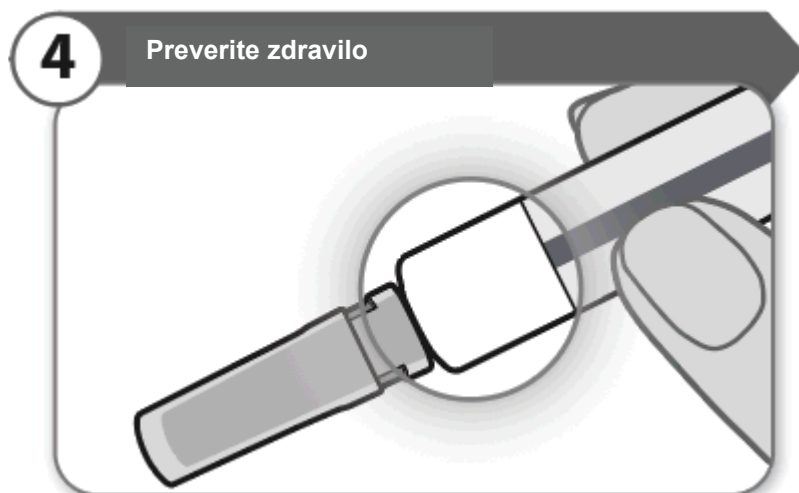
Če imate kakršnakoli vprašanja o otrokovem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.



- Odstranite papirnato zaščitno folijo z omota.

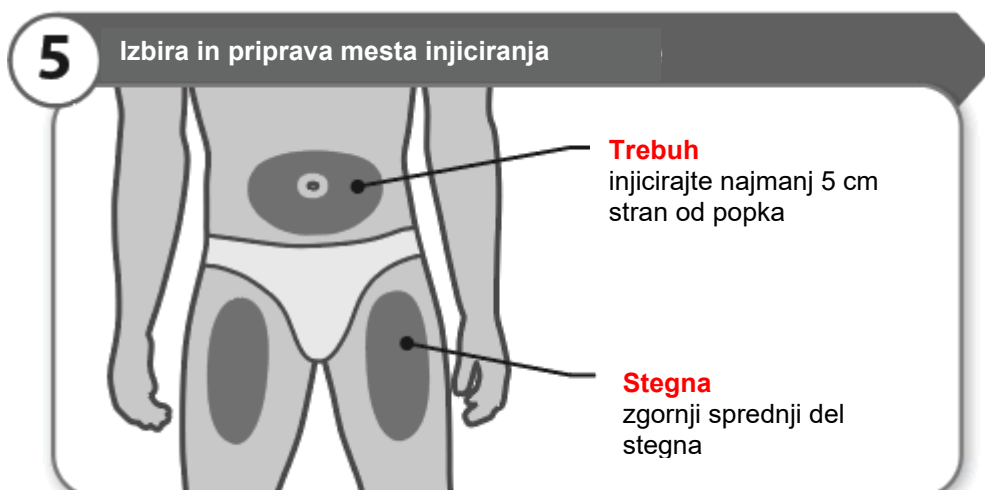
- Vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo iz omota in dajte originalno škatlo z neuporabljenimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami nazaj v hladilnik.
- Injekcijske brizge **ne** uporabite, če se vam zdi poškodovana.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo lahko uporabite takoj, ko jo vzamete iz hladilnika.
- Verjetno boste opazili, da uporaba napolnjene injekcijske brizge pri sobni temperaturi zmanjša zbadanje ali nelagodje. Pustite napolnjeno injekcijsko brizgo 15-30 minut na sobni temperaturi, zaščiteno pred neposredno sončno svetlobo, preden otroku injicirate zdravilo.
- **Ne** odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste povsem pripravljeni na injiciranje.

Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge, da je ne poškodujete.



- Pozorno preglejte otrokovo zdravilo skozi okence.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo nežno nagnite nazaj in naprej, da preverite zdravilo.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** stresajte. Tresenje lahko poškoduje otrokovo zdravilo.
- Prepričajte se, da je zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi bistro in brezbarvno do zelo svetlo rjave barve ter da v njem ni kosmičev ali delcev. Normalno je, če skozi okence vidite enega ali več zračnih mehurčkov. **Ne** poskušajte odstraniti zračnih mehurčkov.

Če imate kakršnakoli vprašanja o otrokovem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.



- Vsakič ko otroku daste injekcijo, izberite drugo mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v kostne predele ali predele na otrokovi koži, ki so obtolčeni, pordeli, boleči (občutljivi) ali zatrdeli. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
 - Če ima otrok psoriazo, zdravila **ne** injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, pordele ali luskave predele ali lezije na otrokovi koži.
- **Ne** injicirajte skozi otrokova oblačila.
- Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se mesto injiciranja posuši.

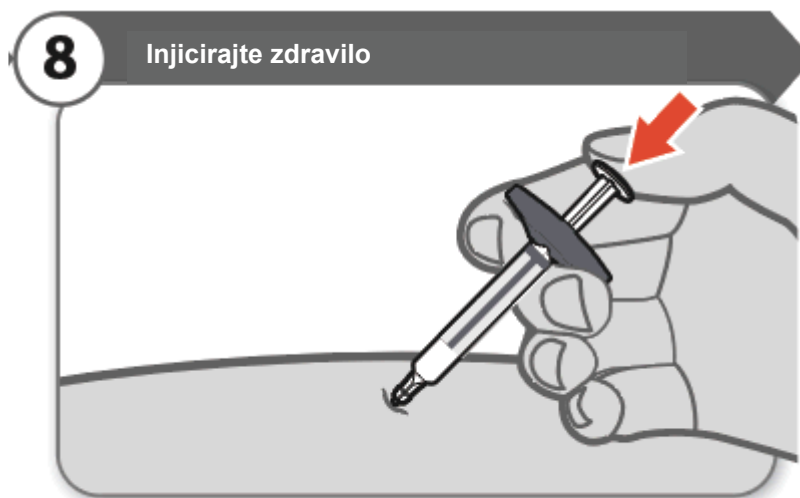


- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za valj brizge. Ko ste pripravljeni na injiciranje, previdno odstranite pokrovček igle v smeri naravnost navzgor in proč od sebe.
 - Normalno je, da na konici igle vidite nekaj kapljic zdravila, ko odstranite pokrovček igle.
 - Pokrovček igle zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.
- Opomba:** Pri ravnanju z napolnjeno injekcijsko brizgo bodite previdni, da preprečite nenamerno poškodbo zaradi vboda z iglo.



- Nežno stisnite kožno gubo na predelu, ki ste ga očistili za injiciranje.
- Zabodite iglo povsem do konca v kožo pod kotom 45 stopinj, kot je prikazano na sliki.
- Ko ste iglo zabodli, izpustite stisnjeno kožo.

Pomembno: Igle v otrokovo kožo **ne** zabodite večkrat. Če ste iglo že zabodli v kožo in si nato premislili glede mesta injiciranja, potrebujete nadomestno napolnjeno injekcijsko brizgo.



- Počasi in z enakomerno silo potisnite nosilec bata do konca navzdol, dokler valj brizge ni prazen. Injiciranje odmerka običajno traja od 2 do 5 sekund.
Opomba: Priporočljivo je, da napolnjeno injekcijsko brizgo držite v koži še dodatnih 5 sekund po tem, ko ste potisnili bat do konca navzdol.
- Izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli.



- Preverite, da ste iz injekcijske brizge iztisnili celotno otrokovo zdravilo.
- **Igle nikoli ne zabadajte ponovno.**
- **Na iglo nikoli ponovno ne nameščajte pokrovčka.**
Opomba: Če sivi zamašek ni v položaju, prikazanem na sliki, morda niste injicirali vsega otrokovega zdravila. Takoj se posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

10**Zavržite uporabljeno injekcijsko brizgo**

- Injekcijsko brizgo takoj zavržite, kot vam je naročil otrokov zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt ter skladno z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.

11**Po injiciranju**

- Pozorno preglejte otrokovo mesto injiciranja. Če opazite kri, uporabite čist kos vate ali blazinico iz gaze in za nekaj sekund narahlo pritisnite na mesto injiciranja.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.
Opomba: Neuporabljene injekcijske brizge shranjujte v originalni škatli v hladilniku.

Glejte drugo stran za
Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo

Amsparity 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje Adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Otrokov zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Amsparity in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte vi ali vaš otrok vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če pri vašem otroku opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Amsparity
3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amsparity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Amsparity vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski (obrambni) sistem otrokovega telesa.

Zdravilo Amsparity je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih,
- luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih,
- hidradenitis suppurativa pri mladostnikih,
- Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih,
- ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih,
- uveitis pri pediatričnih bolnikih.

Učinkovina v zdravilu Amsparity, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α) in je vključena v imunski (obrambni) sistem ter prisotna v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Amsparity zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejel zdravilo Amsparity.

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite priraščajo na kost.

Zdravilo Amsparity se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejel zdravilo Amsparity.

Luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar le-ti razpadejo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Luskavico naj bi povzročala motnja v delovanju imunskega sistema, ki povzroči povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki jih nanašamo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo ne delujejo dovolj dobro ali pa niso primerna.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna kožna bolezen. Simptomi lahko vključujejo občutljive vozličke (zatrdline) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Ta bolezen najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih predelih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Amsparity lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih ima vaš otrok. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda bo vaš otrok najprej dobil druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, bo vaš otrok prejel zdravilo Amsparity.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Če ima vaš otrok Crohnovo bolezen, bo najprej dobil druga zdravila. Če se na ta zdravila ne bo dovolj dobro odzval, bo za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejel zdravilo Amsparity.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa. Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov svoje bolezni prejel zdravilo Amsparity.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost motenj v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Amsparity deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje otrok in mladostnikov od 2. leta starosti s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, pri katerih je vnetje prizadelo sprednji del očesa.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni prejel zdravilo Amsparity.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Amsparity

Ne uporabljajte zdravila Amsparity

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, na primer vročino, rane, je utrujen ali ima težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Amsparity se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da vi in otrokov zdravnik zabeležita zaščiteno ime in številko serije otrokovega zdravila.

Alergijske reakcije

- Če ima vaš otrok alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Amsparity ne injicirajte več in se takoj posvetujte z otrokovim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenjsko ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Amsparity posvetujte z otrokovim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity se pri vašem otroku lahko poveča dovzetnost za okužbe. To tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, ali druge oportunistične okužbe (neobičajni kužni organizmi) in sepsa (zastrupitev krvi). V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Otrokov zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o primerih tuberkuloze, bo otrokov zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity pregledal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo temeljit zdravniški pregled, vključno z otrokovo anamnezo in ustreznimi presejalnimi testi (na primer rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na otrokovo opozorilno kartico za bolnika.
- Zelo pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki je imel to bolezen. Če ima vaš otrok aktivno tuberkulozo, zdravila Amsparity ne smete uporabiti.
- Tuberkuloza se lahko pojavi med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje proti tuberkulozi.
- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne mine, zmanjšanje telesne mase, pomanjkanje energije, rahla vročina) ali kakršnakoli druga okužba, to takoj povejte otrokovemu zdravniku.

Potovanja/ponavljajoča se okužba

- Otrokovemu zdravniku povejte, če vaš otrok živi na območju ali potujete v predele, kjer so endemične (prisotne) glivične okužbe, na primer histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Otrokovemu zdravniku povejte, če je imel vaš otrok v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Vi in otrokov zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se vaš otrok zdravi z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi okužbe, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Hepatitis B

- Otrokovemu zdravniku povejte, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktivno okužbo s HBV ali če menite, da pri otroku obstaja tveganje za okužbo s HBV. Otrokov zdravnik mora vašega otroka testirati na okužbo s HBV. Pri osebah, ki so nosilci virusa hepatitisa B, lahko adalimumab ponovno aktivira okužbo s tem virusom. V nekaterih redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte otrokovemu zdravniku, da jemlje zdravilo Amsparity. Otrokov zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Demielinizirajoča bolezen

- Če ima vaš otrok demielinizirajočo bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza) oziroma se pri njem pojavi ta bolezen, bo otrokov zdravnik presodil, ali lahko prejme zdravilo Amsparity oziroma nadaljuje z zdravljenjem s tem zdravilom. Otrokovemu zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, oslabelost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v kateremkoli delu telesa.

Cepljenje

- Določena cepiva vsebujejo žive, a oslabiljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni in lahko povzročijo okužbe, zato jih med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ne smemo dajati. Preden vaš otrok opravi kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity opravijo vsa potrebna cepljenja za njihovo starost. Če je vaš otrok prejemal zdravilo Amsparity med nosečnostjo, lahko obstaja povečano tveganje, da bo otrok dobil okužbo, in sicer v času do približno petih mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amsparity, ki ga je mati prejela med nosečnostjo. Pomembno je, da zdravnikom njenega dojenčka in drugim zdravstvenim delavcem poveste, da je med nosečnostjo uporabljala zdravilo Amsparity, da lahko presodijo, kdaj bo lahko njen dojenček prejel katero cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da otrokovemu zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca. Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Amsparity, mora otrokov zdravnik pozorno spremljati stanje njegovega oz. njenega srčnega popuščanja. Če se pri vašem otroku pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje nog) ali se ti simptomi poslabšajo, se morate takoj obrniti na otrokovega zdravnika.

Vročina, podplutbe, krvavite ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo lahko ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali pomagajo zaustaviti krvavitev. Če se pri vašem otroku pojavi vročina, ki ne mine, zlahka dobi podplutbe, zakrvavi ali je zelo bled, takoj pokličite otrokovega zdravnika. Otrokov zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF α , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, lahko obstaja večja verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrste raka, ki prizadenejo krvne celice in kostni mozeg). Če vaš otrok uporablja zdravilo Amsparity, lahko pri njem obstaja povečano tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili redko in resno vrsto limfoma. Nekateri od teh bolnikov so se zdravili tudi z zdraviloma azatioprin ali merkaptopurin. Povejte otrokovemu zdravniku, če vaš otrok jemlje azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Amsparity.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amsparity, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože ali se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, o tem obvestite otrokovega zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, imenovano kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), ki so se zdravili z drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri vrst raka, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vašega otroka primerno.

Avtoimuna obolenja

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Amsparity povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite otrokovega zdravnika, če se pri otroku pojavijo simptomi, kot so trdovraten, nepojasnjen izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Amsparity

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Amsparity vaš otrok ne sme jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba z drugimi antagonisti TNF ter anakinro in abaceptom ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij. Če imate vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Vaš otrok mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Če je vaš otrok noseč, misli, da je noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Zdravilo Amsparity se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.

Zdravilo Amsparity se lahko uporablja med dojenjem.

Če je vaš otrok prejemal zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njegov dojenček dobil okužbo. Pomembno je, da obvestite zdravnika dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je vaš otrok med nosečnostjo prejemal zdravilo Amsparity, preden bo dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Amsparity ima lahko blag vpliv na otrokovo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml viali z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če ima vaš otrok kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Amsparity vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika, medicinske sestre ali

farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše drugo jakost zdravila Amsparity, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Zdravilo Amsparity je treba injicirati pod kožo (subkutana uporaba).

Otroci in mladostniki s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko otrokov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko otrokov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki s kroničnim, neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Amsparity se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Amsparity, so navedena v poglavju "Navodila za uporabo".

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Amsparity, kot bi smeli

Če otroku pomotoma injicirate večjo količino tekočine zdravila Amsparity ali zdravilo Amsparity

injicirate pogosteje, kot bi morali, pokličite otrokovega zdravnika ali farmacevta in razložite, da je vaš otrok prejel več zdravila, kot bi smel. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Amsparity, kot bi morali

Če otroku pomotoma injicirate manjšo količino tekočine zdravila Amsparity ali otroku zdravilo Amsparity injicirate redkeje, kot bi morali, pokličite otrokovega zdravnika ali farmacevta in razložite, da je vaš otrok prejel manj zdravila, kot bi moral. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Amsparity

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Amsparity, mu morate odmerek zdravila Amsparity injicirati takoj, ko se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če je vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Amsparity

O odločitvi, da bi vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Amsparity, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Otrokovi simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Amsparity.

Nujno poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- oteklost obraza, dlani in stopal,
- težave pri dihanju, požiranju,
- kratko sapo ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog.

Otrokovemu zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, kot so vročina, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, oslabelost oziroma utrujenost ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot so mravljinčenje, odrevenelost, dvojni vid ali oslabelost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot je bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki kažejo na bolezen krvi, kot so dolgotrajna vročina, podplutbe, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani znaki in simptomi lahko predstavljajo spodaj naštetе neželene učinke, ki so jih opazili pri uporabi adalimumaba:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;

- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- bolečina v mišicah ali sklepih.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ust (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- tesnoba;
- težave s spanjem;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali odrevenelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v križu in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, kot da se soba vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (čvrsta oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluxa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las in dlak;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsnem košu;
- edem (nabiranje tekočine v telesu, ki povzroča otekanje prizadetega tkiva);

- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične (neobičajne) okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe), ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen;
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki prizadene limfni sistem (limfom), in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot bolezen, imenovana sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (okvara živcev);
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni infarkt;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročijo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotina;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunska bolezen, ki vključuje vnetje kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot sta vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, bolezen, ki lahko povzroči oslabelost mišic, nenormalne občutke ter mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- predrtnje črevesa (luknja v steni črevesa);

- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe z virusom hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem, ki povzroči nastajanje mehurjev);
- edem obraza (otekanje obraza), povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna kožna reakcija (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnopranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- zvečane vrednosti lipidov v krvi;
- zvečane vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- zvečana vrednost sečne kisline v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok dobi katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amsparity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škattli poleg oznake "EXP".

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je treba (na primer med potovanjem), lahko posamezno vialo z zdravilom Amsparity hranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) največ 30 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate vialo porabiti v 30 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste vialo prvič vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amsparity

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbit 80" in "Zdravilo Amsparity vsebuje natrij").

Izgled vial z zdravilom Amsparity in vsebina pakiranja

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v vialah je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Viala z zdravilom Amsparity je steklena viala, ki vsebuje bistro, brezbarvno do zelo svetlo rjavo raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 2 škatli, ena škatla pa vsebuje 1 vialo, 1 prazno sterilno injekcijsko brizgo, 1 iglo, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

ali

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Amsparity:

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati zdravilo Amsparity. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.

Zdravila Amsparity **ne** poskušajte injicirati otroku, dokler ne preberete in razumete navodil za uporabo. Če otrokov zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt presodi, da ste injekcije zdravila Amsparity sposobni dajati otroku doma, vas mora poučiti o pravilnem načinu za njegovo pripravo in injiciranje.

Prav tako je pomembno, da se z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite in prepričate, da ste razumeli navodila o odmerjanju zdravila Amsparity vašemu otroku. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Amsparity, si lahko to vnaprej označite na koledarju. Če imate vprašanja glede pravilnega načina injiciranja zdravila Amsparity, se o tem posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

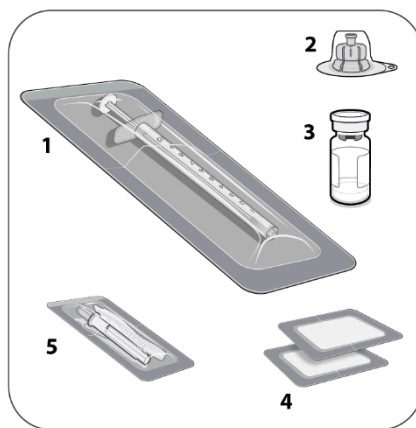
Po ustreznem urjenju lahko injekcije daje otrok ali druga oseba, na primer družinski član ali prijatelj.

V primeru, da v nadaljevanju navedenih korakov ne boste izvedli tako, kot je opisano, lahko pride do kontaminacije, ki lahko povzroči okužbo vašega otroka.

Raztopine ne smete mešati v isti brizgi ali viali z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

- Preverite ustrezen odmerek (volumen) za odmerjanje. Če ne veste točnega odmerka, se **TUKAJ USTAVITE** in se posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom za nadaljnja navodila.
- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov, ali kot vam bo naročil otrokov zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Položite vsebnik za odpadke na delovno površino.
- Dobro si umijte roke.
- Odprite eno škatlo, ki vsebuje eno brizgo, en adapter za vialo, eno vialo, dva alkoholna zloženca in eno iglo. Če pakiranje vsebuje še eno škatlo za naslednje injiciranje, le-to nemudoma shranite v hladilnik.
- Preverite rok uporabnosti na škatli. Zdravila **NE UPORABLJAJTE** po izteku roka uporabnosti.
- Na čisto površino pripravite sledeče predmete in jih **NE JEMLJITE** iz njihove posamezne ovojnine:
 - eno 1 ml brizgo (1)
 - en adapter za vialo (2)
 - eno vialo zdravila Amsparity za injiciranje za otroke (3)
 - dva alkoholna zloženca (4)
 - eno iglo (5)



Zdravilo Amsparity je tekočina, ki je bistra in brezbarvna do zelo svetlo rjave barve in brez kosmičev ali delcev. Zdravila **NE UPORABLJAJTE**, če tekočina vsebuje kosmiče ali delce.

2) Priprava odmerka zdravila Amsparity za injiciranje

Splošno ravnanje: **NE ZAVRZITE** nobenega uporabljenega dela, dokler ne dokončate injiciranja.

- Pripravite iglo: delno odprite njeno ovojnino tako, da jo odlepите od konca, ki je najbližji rumenemu priključku za brizgo. Odlepите ovojnino ravno toliko, da odkrijete rumeni priključek za brizgo. Odložite ovojnino s prozorno stranjo obrnjeno navzgor.

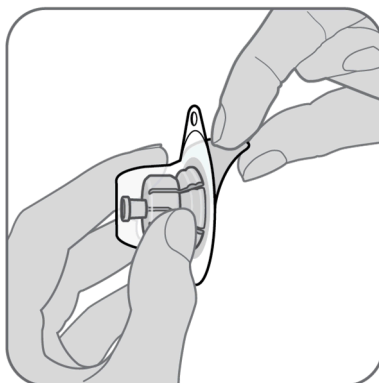


- Odstranite belo plastično zaporko z vial, da bo viden zgornji del zamaška vial.

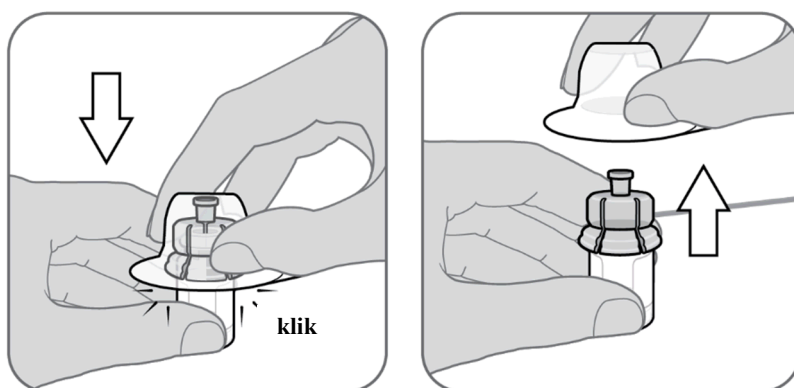


- Uporabite enega od alkoholnih zložencev in z njim obrišite zamašek vial. Potem, ko ste zamašek vial obrisali z alkoholnim zložencem, se zamaška **NE DOTIKAJTE**.

- Odlepите prekrivno folijo z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja ne vzemite ven.



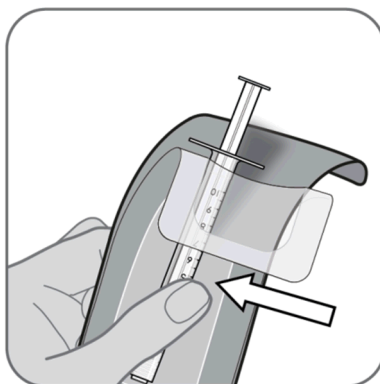
- Držite vialo tako, da je zamašek viala obrnjen navzgor.
- Medtem ko je adapter za vialo še v prozorni obojnini, ga namestite na pokrovček viale. Namestite ga tako, da ga pritisnete navzdol, dokler se ne zaskoči na mestu.
- Ko ste prepričani, da je adapter nameščen na vialo, z njega snemite njegovo obojtnino.
- Previdno odložite vialo z nameščenim adapterjem na čisto delovno površino. Pazite, da se ne prevrne. **NE DOTIKAJTE** se adapterja za vialo.



- Pripravite brizgo: delno odprite njeno obojtnino tako, da jo odlepíte od konca, ki je najbližji belemu nosilcu bata.
- Odlepíte obojtnino ravno toliko, da odkrijete beli nosilec bata, vendar brizge ne vzemite iz obojtnine.
- Držite obojtnino brizge in **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka (Če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata do 0,6 ml). Ne glede na predpisani odmerek pa nosilca bata **NIKOLI** ne potegnite preko položaja 0,9 ml.
- Količino boste nastavili na predpisani odmerek v poznejšem koraku.
- **NE POTEKNITE** belega nosilca bata popolnoma iz brizge.

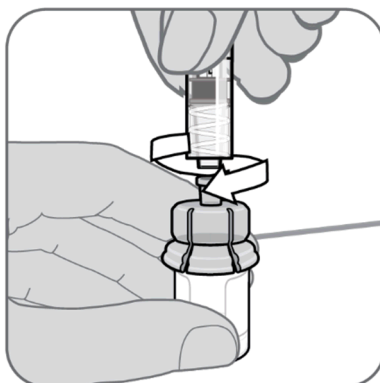
OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavržite in se z dobaviteljem zdravila Amsparity dogovorite za njeno nadomestitev. Belega nosilca bata **NE POSKUŠAJTE** vstaviti nazaj v brizgo.

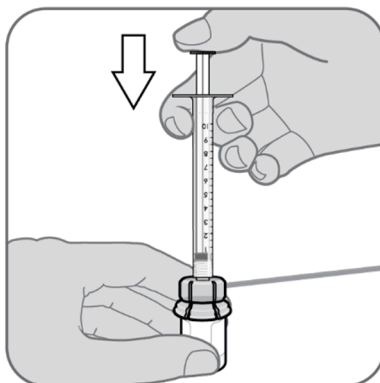


odmerek + 0,1 ml

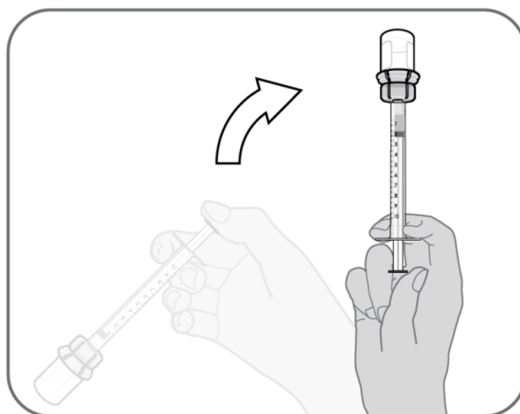
- **NE UPORABITE** belega nosilca bata, da bi brizgo potegnili iz ovojnine. Primate brizgo na delu z merilom (graduiranem delu) in jo vzemite iz ovojnine. Brizge nikoli **NE ODLOŽITE**.
- Medtem ko trdno držite adapter za vialo, vstavite konico brizge v adapter za vialo in z eno roko brizgo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena. **NE PRIVIJTE** je preveč.



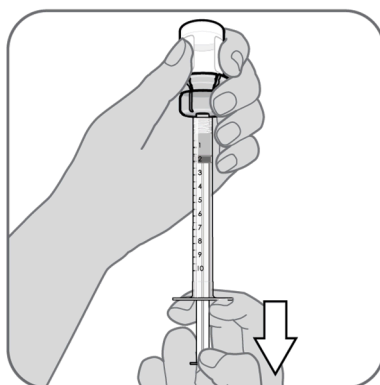
- Medtem ko držite vialo, potisnite beli nosilec bata do konca dol. Ta korak je pomemben, da boste dobili pravilen odmerek.



- Držite beli nosilec bata in obrnite vialo in brizgo na glavo tako, da je viala zgoraj.



- **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, do 0,1 ml preko predpisanega odmerka. To je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v 4. koraku, Priprava odmerka. Če je predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata ven do 0,6 ml. Videli boste, kako tekoče zdravilo iz viala prehaja v brizgo.



- Potisnite beli nosilec bata do konca nazaj, da boste tekoče zdravilo potisnili nazaj v vialo. Znova **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka; to je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek in da boste preprečili zračne mehurčke ali zračne presledke v tekočem zdravilu. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v 4. koraku, Priprava odmerka.

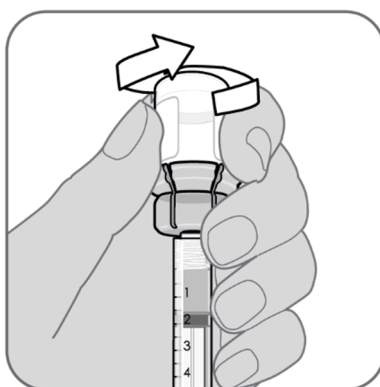


- Če v tekočem zdravilu v brizgi opazite preostale zračne mehurčke ali zračne presledke, lahko ta postopek ponovite do 3-krat. Brizge **NE STRESAJTE**.

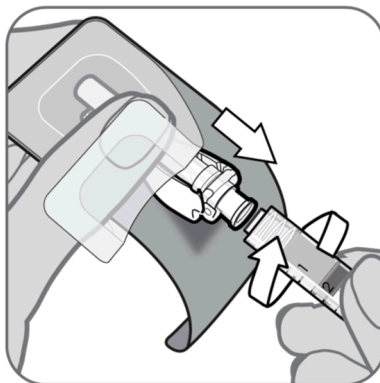
OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavrzite in se z dobaviteljem zdravila Amsparity dogovorite za njeno nadomestitev. Belega nosilca bata **NE POSKUŠAJTE** vstaviti nazaj v brizgo.

- Medtem brizgo še vedno držite na delu z merilom in pokonci, odstranite adapter za vialo in vialo tako, da z drugo roko adapter za vialo zasučete z brizge. Poskrbite, da boste adapter za vialo in vialo sneli z brizge. **NE DOTIKAJTE** se konice brizge.



- Če opazite velik zračni mehurček ali zračni presledek pri konici brizge, **POČASI** potisnite beli nosilec bata v brizgo, dokler ne začne tekočina vstopati v konico brizge. **NE POTISNITE** belega nosilca bata preko položaja za odmerek.
- Če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, **NE POTISNITE** belega nosilca bata čez položaj 0,5 ml.
- Preverite, ali je preostala količina tekočine v brizgi vsaj tolikšna, kot je količina predpisanega odmerka. Če je preostala količina manjša od količine predpisanega odmerka, brizgo **NE UPORABITE** in se posvetujte z otrokovim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- S prosto roko primite pakiranje igle, in sicer tako, da rumeni priključek za brizgo gleda navzdol.
- Držite brizgo pokonci, vstavite konico igle v rumeni priključek za iglo in zasučite brizgo, kot kaže puščica na sliki, dokler ni trdno nameščena. Igla je zdaj nameščena na brizgo.

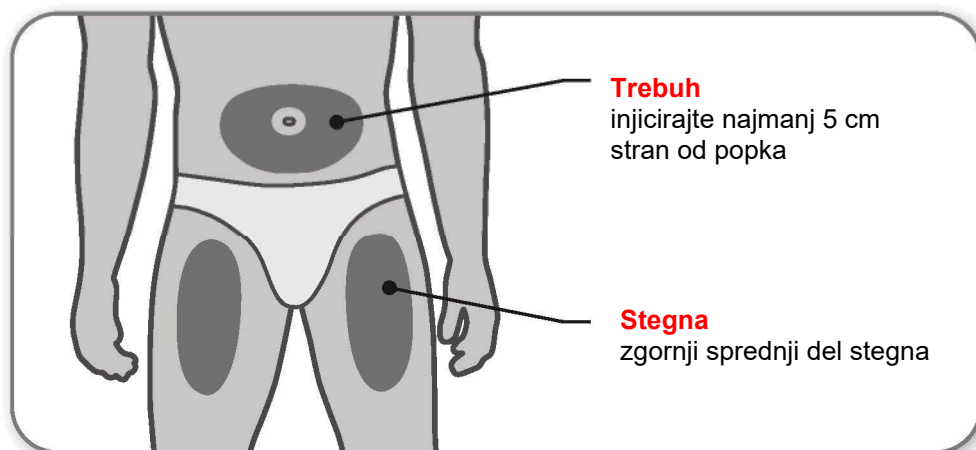


- Snemite ovojnino igle, vendar **NE ODSTRANITE** prozornega pokrovčka igle.

- Položite brizgo na čisto delovno površino. Takoj nadaljujte s pripravo mesta za injiciranje in pripravo odmerka.

3) Izbira in priprava mesta injiciranja

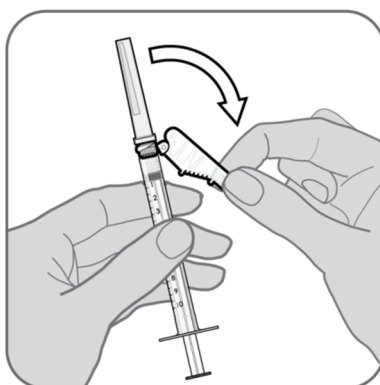
- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu. **NE UPORABITE** istega mesta kot ste ga uporabili za zadnje injiciranje.
- Novo mesto injiciranja mora biti najmanj 3 cm stran od mesta zadnjega injiciranja.



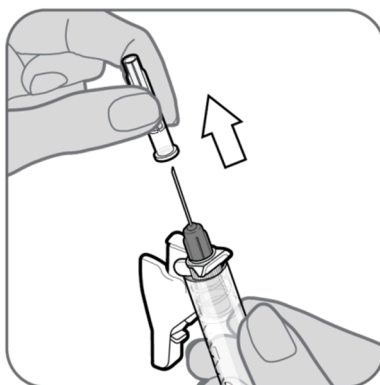
- **NE INJICIRAJTE** v predele, kjer je koža pordela, podpluta ali zatrdela. Te spremembe lahko pomenijo okužbo, zato se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom.
 - Če ima vaš otrok psorijazo, zdravila ne injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, pordele ali luskave predele ali lezije na koži.
- Za zmanjšanje možnosti okužbe obrišite mesto injiciranja s priloženim alkoholnim zložencem. Predela se pred injiciranjem **NE DOTIKAJTE** več.

4) Priprava odmerka

- Primite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor.
- Z drugo roko obrnite rožnati pokrovček igle dol proti brizgi.



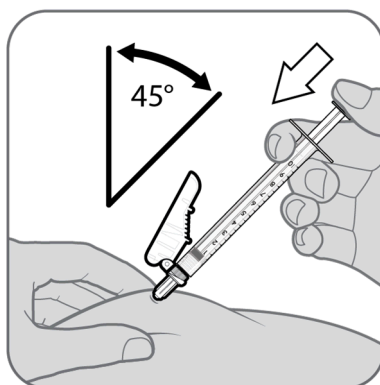
- Odstranite prozorni pokrovček igle tako, da ga z drugo roko potegnete naravnost navzgor.



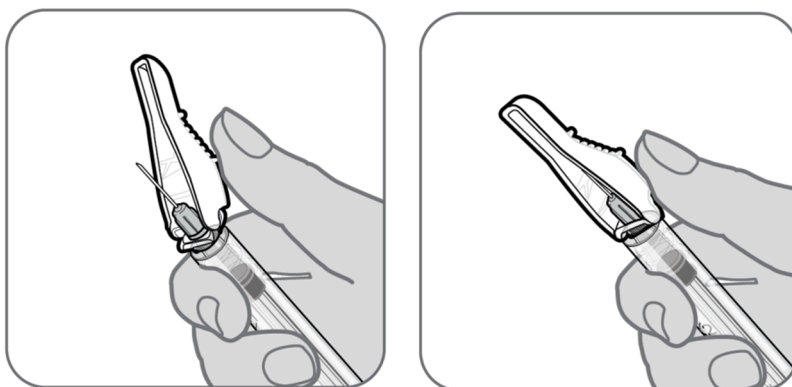
- Igla je čista.
- Igle se **NE DOTIKAJTE**.
- Potem, ko ste sneli prozorni pokrovček igle, brizge nikoli **NE ODLOŽITE**.
- **NE POSKUŠAJTE** prozornega pokrovčka igle znova namestiti na iglo.
- Držite brizgo v ravnini oči in z iglo obrnjeno navzgor, da boste jasno videli količino. Pazite, da si tekočega zdravila ne brizgnete v oko.
- Ponovno preverite predpisano količino zdravila.
- Beli nosilec bata previdno potiskajte v brizgo, dokler brizga ne vsebuje predpisane količine tekočine. Med pritiskanjem belega nosilca bata lahko iz igle steče odvečna tekočina. **NE BRIŠITE** je z igle ali brizge.

5) Injiciranje zdravila Amsparity

- S prsto roko nežno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.
- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo.
- Počasi in z enakomerno silo potiskajte beli nosilec bata, da injicirate tekoče zdravilo, dokler se briga ne izprazni.
- Ko je brizga prazna, potegnite iglo iz kože. Pri tem pazite, da jo boste izvlekli pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- Preverite, da ste iz injekcijske brizge iztisnili celotno otrokovo zdravilo.



- Previdno obrnite rožnati pokrovček igle gor, čez iglo, da se zaskoči na mesto, in položite brizgo z iglo na delovno površino. **NE NAMEŠČAJTE** prozornega pokrovčka igle nazaj na iglo.



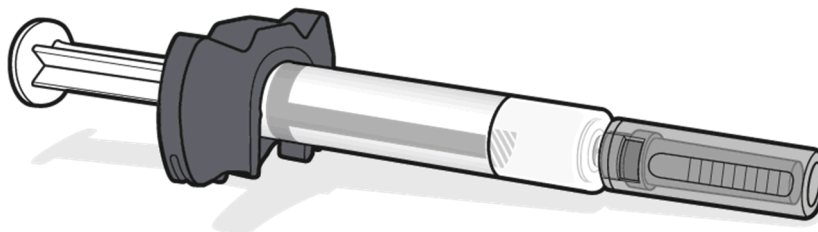
- S koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Mesta injiciranja **NE DRGNITE**. Če želite, lahko uporabite obliž.

6) Kako zavreči ostanke

- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov, ali kot vam bo naročil otrokov zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Odložite brizgo z iglo, vialo in adapter za vialo v poseben vsebnik za ostre predmete. **NE ODLAGAJTE** jih v običajen koš za odpadke.
- Brizge, igle, viale in adapterja za vialo **NE SMETE** nikoli ponovno uporabiti.
- Ta poseben vsebnik ves čas shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Vse ostale pripomočke odvrzite v običajen koš za odpadke.

Navodilo za uporabo

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab



Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Amsparity in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amsparity
3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amsparity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Amsparity vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski (obrambni) sistem telesa.

Zdravilo Amsparity je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Amsparity, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α) in je vključena v imunski (obrambni) sistem ter prisotna v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Amsparity zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, kot je metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa prejeli zdravilo Amsparity.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo tudi za zdravljenje hudega aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Amsparity lahko upočasni napredovanje poškodb sklepnega hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča ta bolezen, in izboljša telesno funkcijo.

Zdravilo Amsparity običajno uporabljamo skupaj z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Amsparity dobivate samostojno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejeli zdravilo Amsparity.

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite priraščajo na kost.

Zdravilo Amsparity se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejeli zdravilo Amsparity.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Amsparity uporabljamo pri odraslih za zdravljenje teh stanj. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano z luskavico (psoriazom).

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Amsparity lahko upočasni napredovanje poškodb sklepnega hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča ta bolezen, in izboljša telesno funkcijo.

Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar le-ti razpadejo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Luskavico naj bi povzročala motnja v delovanju imunskega sistema, ki povzroči povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude luskavice v plakih pri odraslih. Zdravilo Amsparity uporabljamo tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki jih nanašamo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo ne delujejo dovolj dobro ali pa niso primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna kožna bolezen. Simptomi lahko vključujejo občutljive vozličke (zatrdline) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Ta bolezen najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih predelih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Amsparity lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Amsparity.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost motnjav v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Amsparity deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, pri katerih vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, pri katerih vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amsparity

Ne uporabljajte zdravila Amsparity

- če ste alergični na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer vročino, rane, ste utrujeni ali imate težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Amsparity se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da vi in vaš zdravnik zabeležita zaščiteno ime in številko serije vašega zdravila.

Alergijske reakcije

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Amsparity ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenjsko ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Amsparity posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity lahko postanete bolj dovzetni za okužbe. To tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, ali druge oportunistične okužbe (neobičajni kužni organizmi) in sepsa (zastrupitev krvi). V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o primerih tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity pregledal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo temeljit zdravniški pregled, vključno z vašo anamnezo in ustreznimi presejalnimi testi (na primer rentgensko slikanje prsnega koša in

tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na vašo opozorilno kartico za bolnika.

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel to bolezen.
- Tuberkuloza se lahko pojavi med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo.
- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne mine, zmanjšanje telesne mase, pomanjkanje energije, rahla vročina) ali kakršnakoli druga okužba, to takoj povejte svojemu zdravniku.

Potovanja/ponavljajoča se okužba

- Svojemu zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične (prisotne) glivične okužbe, na primer histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Svojemu zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Vi sami morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi okužbe, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Virus hepatitisa B

- Svojemu zdravniku povejte, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če menite, da pri vas obstaja tveganje za okužbo s HBV. Zdravnik vas mora testirati na okužbo s HBV. Pri osebah, ki so nosilci virusa hepatitisa B, lahko adalimumab ponovno aktivira okužbo s tem virusom. V nekaterih redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste med jemanjem zdravila Amsparity lahko bolj dovzetni za okužbe. Vi in vaš zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi okužb, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Kirurški poseg ali posegi na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Amsparity. Vaš zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate demielinizirajočo bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza) oziroma se pri vas pojavi ta bolezen, bo vaš zdravnik presodil, ali lahko prejmete zdravilo Amsparity oziroma nadaljujete z zdravljenjem s tem zdravilom. Svojemu zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, oslabelost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v kateremkoli delu telesa.

Cepjenje

- Določena cepiva vsebujejo žive, a oslabiljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni in lahko povzročijo okužbe, zato jih med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ne smemo dajati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity opravijo vsa potrebna cepljenja za njihovo starost. Če prejemate zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja povečano tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo, in sicer v času do približno petih mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amsparity, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da zdravnikom vašega dojenčka in drugim zdravstvenim delavcem poveste, da ste med nosečnostjo uporabljali zdravilo Amsparity, da lahko presodijo, kdaj bo lahko vaš dojenček prejel katero cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Amsparity, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se pri vas pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje nog) ali se ti simptomi poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.

Vročina, podplutbe, krvavite ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo lahko ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali pomagajo zaustaviti krvavitve. Če se pri vas pojavi vročina, ki ne mine, zlahka dobite podplutbe, zakrvavite ali ste zelo bledi, takoj pokličite svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF α , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritismom, ki imajo bolezen že dolgo, lahko obstaja večja verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrste raka, ki prizadenejo krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Amsparity, lahko pri vas obstaja povečano tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili redko in resno vrsto limfoma. Nekateri od teh bolnikov so se zdravili tudi z zdraviloma azatioprin ali merkaptopurin. Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Amsparity.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amsparity, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože ali se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, imenovano kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), ki so se zdravili z drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri vrst raka, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Amsparity povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi, kot so trdovraten, nepojasnen izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Amsparity

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Amsparity ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba z drugimi antagonisti TNF ter anakinro in abaceptom ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Razmisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Amsparity se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.

Zdravilo Amsparity se lahko uporablja med dojenjem.

Če prejimate zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo. Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemale zdravilo Amsparity, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Amsparity ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v eni 0,8 ml napolnjeni injekcijski brizgi z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Amsparity vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se

posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Amsparity, če potrebujete drugačen odmerek.

Zdravilo Amsparity je treba injicirati pod kožo (subkutana uporaba).

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa

Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu med uporabo zdravila Amsparity nadaljujemo z uporabo metotreksata. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Amsparity prejimate kot samostojno zdravilo.

Če imate revmatoidni artritis in sočasno z zdravilom Amsparity ne prejimate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriarzo) je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Amsparity morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden

kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni režim odmerjanja pri bolnikih s hidradenitis suppurativa je začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajni režim odmerjanja pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij na dan ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje ter zatem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni režim odmerjanja je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, vam lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni režim odmerjanja je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Amsparity pri odraslih z ulceroznim kolitisom je začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje ter nato 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek pri odraslih z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg z dajanjem vsak drugi teden in z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Amsparity morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Pri bolnikih z neinfekcijskim uveitisom lahko kortikosteroide ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, še nadalje uporabljamo ob sočasni uporabi zdravila Amsparity. Zdravilo Amsparity lahko dajemo tudi samostojno.

Otroci in mladostniki s kroničnim, neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Amsparity se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Amsparity, navodila za uporabo, so na voljo na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Amsparity, kot bi smeli

Če si zdravilo Amsparity pomotoma injicirate pogosteje, kot bi morali, pokličite svojega zdravnika ali farmacevta in razložite, da ste si dali več zdravila, kot bi si ga morali. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Amsparity

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Amsparity injicirati takoj, ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Amsparity

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Amsparity, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Amsparity.

Nujno poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- oteklost obraza, dlani in stopal,
- težave pri dihanju, požiranju,
- kratko sapo ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, kot so vročina, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, oslabelost oziroma utrujenost ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot so mravljinčenje, odrevenelost, dvojni vid ali oslabelost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot je bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki kažejo na boleznì krvi, kot so dolgotrajna vročina, podplutbe, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani znaki in simptomi lahko predstavljajo spodaj naštetе neželene učinke, ki so jih opazili pri uporabi adalimumaba:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;

- bolečina v mišicah ali sklepih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ust (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- tesnoba;
- težave s spanjem;
- motnje v občutju kot so ščemenje, zbadanje ali odrevenelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v križu in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, kot da se soba vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (čvrsta oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las in dlak;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsnem košu;
- edem (nabiranje tekočine v telesu, ki povzroča otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične (neobičajne) okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe), ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen;
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki prizadene limfni sistem (limfom), in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogosteje kot bolezen, imenovana sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (okvara živcev);
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni infarkt;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročijo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotina;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunska bolezen, ki vključuje vnetje kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot sta vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, bolezen, ki lahko povzroči oslabelost mišic, nenormalne občutke ter mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- predrtje črevesa (luknja v steni črevesa);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe z virusom hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);

- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem, ki povzroči nastajanje mehurjev);
- edem obraza (otekanje obraza), povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna kožna reakcija (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnopranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- zvečane vrednosti lipidov v krvi;
- zvečane vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- zvečana vrednost sečne kisline v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko

poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amsparity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "EXP".

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je treba (na primer med potovanjem), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Amsparity hranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) največ 30 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 30 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste brizgo prvič vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem jo je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amsparity

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 “Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbitat 80” in “Zdravilo Amsparity vsebuje natrij”).

Izgled napolnjene injekcijske brizge z zdravilom Amsparity in vsebina pakiranja

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Amsparity je steklena brizga, ki vsebuje bistro, brezbarvno do zelo svetlo rjavo raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih brizg za bolnikovo uporabo z 2 (1 dodatnim), 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgija

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

ali

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Amsparity (adalimumab)

40 mg

enkratni odmerek v napolnjeni injekcijski brizgi za subkutano injiciranje

Navodilo shranite. Ta navodila prikazujejo postopek za pripravo in injiciranje zdravila korak za korakom.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi do uporabe shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno sončno svetlobo.

Zdravilo Amsparity v napolnjeni injekcijski brizgi lahko po potrebi, na primer, če potujete, do 30 dni shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C.

Zdravilo Amsparity, pripomočke za injiciranje in vsa druga zdravila hranite izven dosega otrok.

Zdravilo Amsparity za injiciranje je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki vsebuje enkratni odmerek zdravila.

Zdravila Amsparity **ne** poskušajte injicirati, dokler ne preberete in razumete navodil za uporabo. Če zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt presodi, da ste si injekcije zdravila Amsparity sposobni dajati doma ali vam jih je sposoben dajati vaš negovalec, vas mora poučiti o pravilnem načinu za njegovo pripravo in injiciranje.

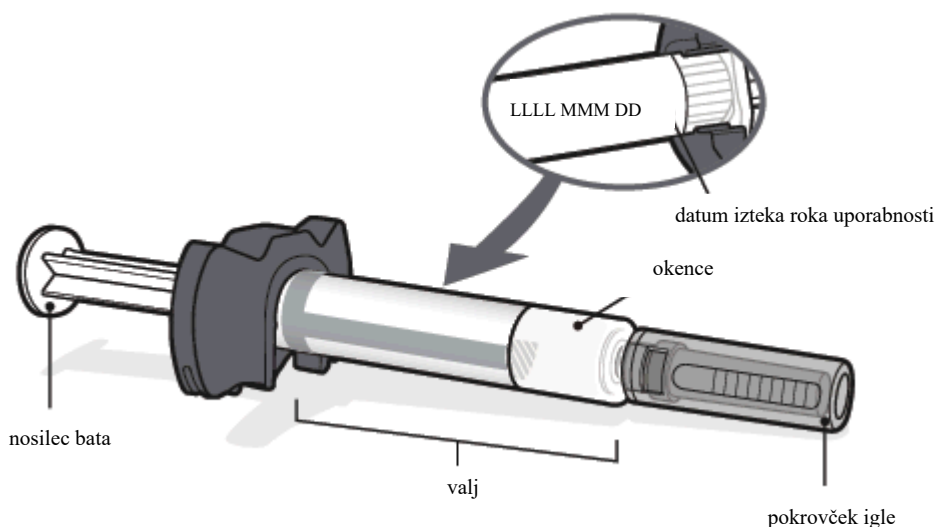
Prav tako je pomembno, da se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite in prepričate, da ste razumeli navodila o odmerjanju zdravila Amsparity. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Amsparity, si lahko to vnaprej označite na koledarju. Če imate vi ali vaš negovalec vprašanja glede pravilnega načina injiciranja zdravila Amsparity, se o tem posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Po ustreznem urjenju lahko injekcije zdravila Amsparity dajete sami ali vam jih daje druga oseba, na primer negovalec.

1. Pripomočki, ki jih potrebujete

- Naslednje pripomočke boste potrebovali pri vsakem injiciranju zdravila Amsparity. Pripomočke položite na čisto, ravno površino.
 - 1 napolnjena injekcijska brizga z zdravilom Amsparity v omotu v škatli
 - 1 alkoholni zloženec v škatli
 - 1 kos vate ali blazinica iz gaze (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity)
 - primeren vsebnik za odlaganje ostrih predmetov (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity).

Pomembno: Če imate vprašanja o napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Amsparity ali o samem zdravilu, se o tem posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

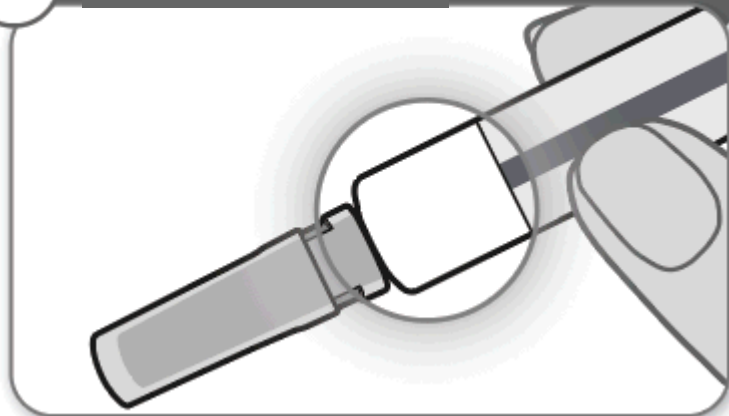


2. Priprave

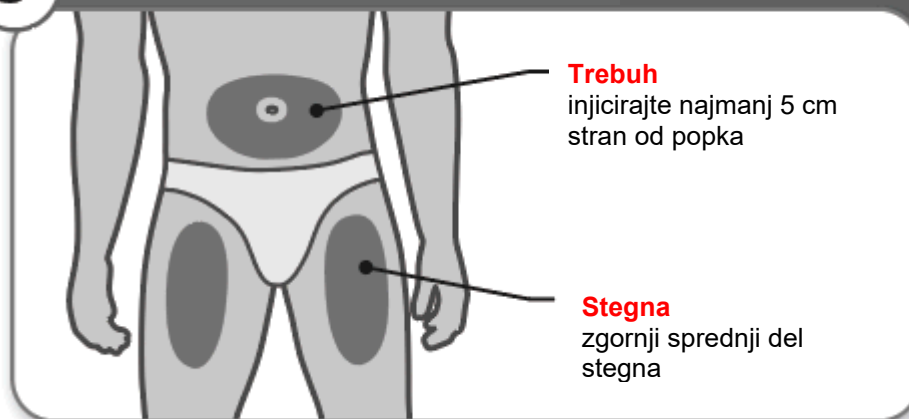
- Vzemite škatlo z zdravilom Amsparity iz hladilnika.
- Odprite škatlo in vzemite ven omot z napolnjeno injekcijsko brizgo.
- Preglejte škatlo in omot; zdravila **ne** uporabite, če:
 - se je rok uporabnosti iztekel,
 - je bilo zamrznjeno ali odtajano,
 - vam je padlo na tla, čeprav je videti nepoškodovano,
 - je bilo izven hladilnika več kot 30 dni,
 - se zdi poškodovano,
 - škatla ni več nepredušno zaprta.
- Če velja karkoli od navedenega, napolnjeno injekcijsko brizgo zavržite na enak način kot uporabljeno brizgo. V tem primeru potrebujete novo napolnjeno injekcijsko brizgo, s katero boste dali injekcijo.
- Umijte si roke z milom in vodo ter jih popolnoma osušite.
Če imate kakršnakoli vprašanja o zdravilu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.



- Odstranite papirnato zaščitno folijo z omota.
 - Vzemite 1 napolnjeno injekcijsko brizgo iz omota in dajte originalno škatlo z neuporabljenimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami nazaj v hladilnik.
 - Injekcijske brizge **ne** uporabite, če se vam zdi poškodovana.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo lahko uporabite takoj, ko jo vzamete iz hladilnika.
 - Verjetno boste opazili, da uporaba napolnjene injekcijske brizge pri sobni temperaturi zmanjša zbadanje ali nelagodje. Pustite napolnjeno injekcijsko brizgo 15-30 minut na sobni temperaturi, zaščiteno pred neposredno sončno svetlobo, preden injicirate zdravilo.
 - **Ne** odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste povsem pripravljeni na injiciranje.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge, da je ne poškodujete.**

4**Preverite zdravilo**

- Pozorno preglejte zdravilo skozi okence.
 - Napolnjeno injekcijsko brizgo nežno nagnite nazaj in naprej, da preverite zdravilo.
 - Napolnjene injekcijske brizge **ne** stresajte. Tresenje lahko poškoduje zdravilo.
 - Prepričajte se, da je zdravilo v napolnjeni injekcijski brizgi bistro in brezbarvno do zelo svetlo rjave barve ter da v njem ni kosmičev ali delcev. Normalno je, če skozi okence vidite enega ali več zračnih mehurčkov. **Ne** poskušajte odstraniti zračnih mehurčkov.
- Če imate kakršnakoli vprašanja o zdravilu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

5**Izbira in priprava mesta injiciranja**

- Vsakič ko daste injekcijo, izberite drugo mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v kostne predele ali predele na koži, ki so obtolčeni, pordeli, boleči (občutljivi) ali zatrdeli. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
 - Če imate psorizao, zdravila **ne** injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, pordele ali luskave predele ali lezije na koži.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se mesto injiciranja posuši.

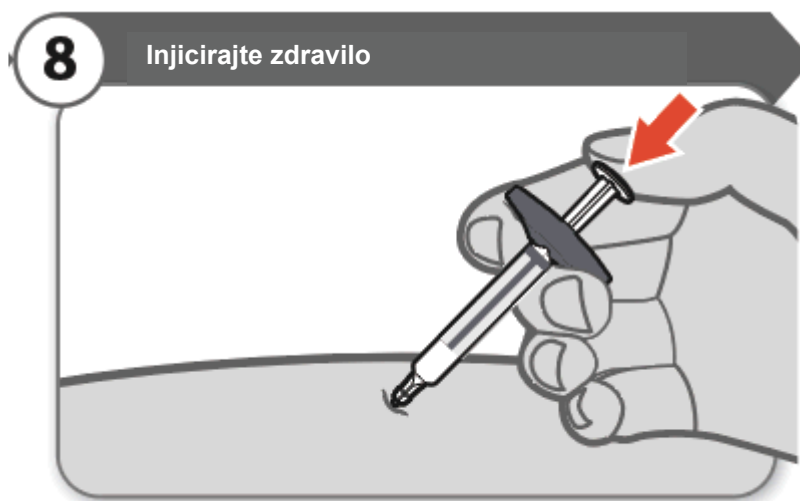


- Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za valj brizge. Ko ste pripravljeni na injiciranje, previdno odstranite pokrovček igle v smeri naravnost navzgor in proč od sebe.
- Normalno je, da na konci igle vidite nekaj kapljic zdravila, ko odstranite pokrovček igle.
- Pokrovček igle zavržite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov.

Opomba: Pri ravnanju z napolnjeno injekcijsko brizgo bodite previdni, da preprečite nenamerno poškodbo zaradi vboda z iglo.



- Nežno stisnite kožno gubo na predelu, ki ste ga očistili za injiciranje.
 - Zabodite iglo povsem do konca v kožo pod kotom 45 stopinj, kot je prikazano na sliki.
 - Ko ste iglo zabodli, izpustite stisnjeno kožo.
- Pomembno:** Igle v kožo **ne** zabodite večkrat. Če ste iglo že zabodli v kožo in si nato premislili glede mesta injiciranja, potrebujete nadomestno napolnjeno injekcijsko brizgo.



- Počasi in z enakomerno silo potisnite nosilec bata do konca navzdol, dokler valj brizge ni prazen. Injiciranje odmerka običajno traja od 2 do 5 sekund.
Opomba: Priporočljivo je, da napolnjeno injekcijsko brizgo držite v koži še dodatnih 5 sekund po tem, ko ste potisnili bat do konca navzdol.
- Izvlecite iglo iz kože pod istim kotom, kot ste jo zabodli.



- Preverite, da ste iz injekcijske brizge iztisnili celotno zdravilo.
- **Igle nikoli ne zabadajte ponovno.**
- **Na iglo nikoli ponovno ne nameščajte pokrovčka.**
Opomba: Če sivi zamašek ni v položaju, prikazanem na sliki, morda niste injicirali vsega zdravila. Takoj se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

10**Zavržite uporabljeno injekcijsko brizgo**

- Injekcijsko brizgo takoj zavržite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt ter skladno z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.

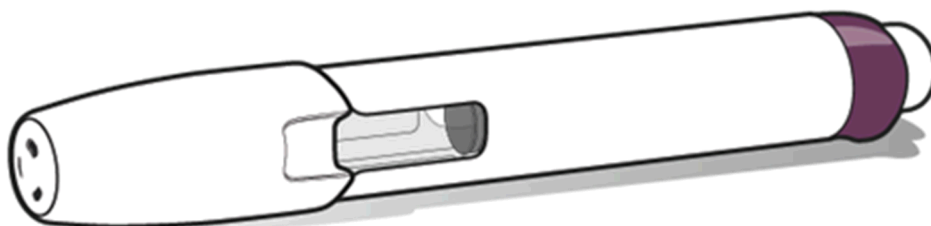
11**Po injiciranju**

- Pozorno preglejte mesto injiciranja. Če opazite kri, uporabite čist kos vate ali blazinico iz gaze in za nekaj sekund narahlo pritisnite na mesto injiciranja.
 - Mesta injiciranja **ne** drgnite.
- Opomba:** Neuporabljene injekcijske brizge shranjujte v originalni škatli v hladilniku.

Glejte drugo stran za
Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo

Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab



Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Amsparity in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amsparity
3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Amsparity
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Amsparity in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Amsparity vsebuje učinkovino adalimumab, zdravilo, ki deluje na imunski (obrambni) sistem telesa.

Zdravilo Amsparity je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Amsparity, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α) in je vključena v imunski (obrambni) sistem ter prisotna v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Amsparity zavre njegovo delovanje in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, kot je metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa prejeli zdravilo Amsparity.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo tudi za zdravljenje hudega aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Amsparity lahko upočasni napredovanje poškodb sklepnega hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča ta bolezen, in izboljša telesno funkcijo.

Zdravilo Amsparity običajno uporabljamo skupaj z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Amsparity dobivate samostojno.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejeli zdravilo Amsparity.

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih

Artritis, povezan z entezitisom, pri pediatričnih bolnikih, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se kite priraščajo na kost.

Zdravilo Amsparity se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej prejeli druga imunomodulirajoča zdravila, na primer metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejeli zdravilo Amsparity.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Amsparity uporabljamo pri odraslih za zdravljenje teh stanj. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano z luskavico (psoriazom).

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Amsparity lahko upočasni napredovanje poškodb sklepnega hrustanca in kosti sklepov, ki jih povzroča ta bolezen, in izboljša telesno funkcijo.

Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je vnetna bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar le-ti razpadejo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Luskavico naj bi povzročala motnja v delovanju imunskega sistema, ki povzroči povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje zmerne do hude luskavice v plakih pri odraslih. Zdravilo Amsparity uporabljamo tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki jih nanašamo na kožo, in zdravljenje z UV-svetlobo ne delujejo dovolj dobro ali pa niso primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna kožna bolezen. Simptomi lahko vključujejo občutljive vozličke (zatrdline) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Ta bolezen najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih predelih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Amsparity lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Amsparity.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let.

Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost motnjav v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Amsparity deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Amsparity uporabljamo za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, pri katerih vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, pri katerih vnetje prizadene sprednji del očesa.

Morda boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni prejeli zdravilo Amsparity.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Amsparity

Ne uporabljajte zdravila Amsparity

- če ste alergični na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali oportunističnimi okužbami (nenavadne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer vročino, rane, ste utrujeni ali imate težave z zobmi (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Amsparity se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da vi in vaš zdravnik zabeležita zaščiteno ime in številko serije vašega zdravila.

Alergijske reakcije

- Če imate alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsnem košu, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Amsparity ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenjsko ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjeda na nogi), se pred uporabo zdravila Amsparity posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Amsparity lahko postanete bolj dovzetni za okužbe. To tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, ali druge oportunistične okužbe (neobičajni kužni organizmi) in sepsa (zastrupitev krvi). V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi. Vaš zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o primerih tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity pregledal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo temeljit zdravniški pregled, vključno z vašo anamnezo in ustreznimi presejalnimi testi (na primer rentgensko slikanje prsnega koša in

tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na vašo opozorilno kartico za bolnika.

- Zelo pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel to bolezen.
- Tuberkuloza se lahko pojavi med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo.
- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne mine, zmanjšanje telesne mase, pomanjkanje energije, rahla vročina) ali kakršnakoli druga okužba, to takoj povejte svojemu zdravniku.

Potovanja/ponavljajoča se okužba

- Svojemu zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične (prisotne) glivične okužbe, na primer histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Svojemu zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Vi sami morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi okužbe, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Virus hepatitisa B

- Svojemu zdravniku povejte, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno okužbo s HBV ali če menite, da pri vas obstaja tveganje za okužbo s HBV. Zdravnik vas mora testirati na okužbo s HBV. Pri osebah, ki so nosilci virusa hepatitisa B, lahko adalimumab ponovno aktivira okužbo s tem virusom. V nekaterih redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Starost nad 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste med jemanjem zdravila Amsparity lahko bolj dovzetni za okužbe. Vi in vaš zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Amsparity. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se vam pojavijo simptomi okužb, kot so vročina, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Kirurški poseg ali posegi na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Amsparity. Vaš zdravnik lahko priporoči začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Amsparity.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate demielinizirajočo bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza) oziroma se pri vas pojavi ta bolezen, bo vaš zdravnik presodil, ali lahko prejmete zdravilo Amsparity oziroma nadaljujete z zdravljenjem s tem zdravilom. Svojemu zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, oslabelost rok ali nog ali odrevenelost ali mravljinčenje v kateremkoli delu telesa.

Cepljenje

- Določena cepiva vsebujejo žive, a oslabiljene oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni in lahko povzročijo okužbe, zato jih med zdravljenjem z zdravilom Amsparity ne smemo dajati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte s svojim zdravnikom. Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Amsparity opravijo vsa potrebna cepljenja za njihovo starost. Če prejemate zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja povečano tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo, in sicer v času do približno petih mesecev po zadnjem odmerku zdravila Amsparity, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Pomembno je, da zdravnikom vašega dojenčka in drugim zdravstvenim delavcem poveste, da ste med nosečnostjo uporabljali zdravilo Amsparity, da lahko presodijo, kdaj bo lahko vaš dojenček prejel katero cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Amsparity, mora zdravnik pozorno spremljati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se pri vas pojavijo novi simptomi srčnega popuščanja (npr. kratka sapa ali otekanje nog) ali se ti simptomi poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.

Vročina, podplutbe, krvavite ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo lahko ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali pomagajo zaustaviti krvavitve. Če se pri vas pojavi vročina, ki ne mine, zlahka dobite podplutbe, zakrvavite ali ste zelo blede, takoj pokličite svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroki in odraslimi, ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF α , so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, lahko obstaja večja verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrste raka, ki prizadenejo krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Amsparity, lahko pri vas obstaja povečano tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili redko in resno vrsto limfoma. Nekateri od teh bolnikov so se zdravili tudi z zdraviloma azatioprin ali merkaptopurin. Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Amsparity.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amsparity, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo novi predeli poškodovane kože ali se spremeni videz obstoječih sprememb ali poškodovanih predelov, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, imenovano kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), ki so se zdravili z drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri vrst raka, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Amsparity povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi, kot so trdovraten, nepojasnen izpuščaj, vročina, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Amsparity

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravilo Amsparity lahko uporabljamo skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi ali zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Amsparity ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept, zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba z drugimi antagonisti TNF ter anakinro in abaceptom ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Razmisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Amsparity.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Amsparity se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.

Zdravilo Amsparity se lahko uporablja med dojenjem.

Če prejimate zdravilo Amsparity med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo. Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Amsparity, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Amsparity ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Amsparity se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 0,16 mg polisorbata 80 v enem 0,8 ml napolnjenem injekcijskem peresniku z enim odmerkom, kar je enako 0,2 mg/ml polisorbata 80. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršnokoli poznano alergijo.

Zdravilo Amsparity vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Amsparity

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se

posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Amsparity, če potrebujete drugačen odmerek.

Zdravilo Amsparity je treba injicirati pod kožo (subkutana uporaba).

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa

Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskih znakov ankilozirajočega spondilitisa in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu med uporabo zdravila Amsparity nadaljujemo z uporabo metotreksata. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Amsparity prejimate kot samostojno zdravilo.

Če imate revmatoidni artritis in sočasno z zdravilom Amsparity ne prejimate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazis) je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Amsparity morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden

kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni režim odmerjanja pri bolnikih s hidradenitis suppurativa je začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Amsparity je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajni režim odmerjanja pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij na dan ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje ter zatem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni režim odmerjanja je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, vam lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni režim odmerjanja je začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Amsparity pri odraslih z ulceroznim kolitisom je začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna kasneje ter nato 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki od 6. leta starosti, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek zdravila Amsparity je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let med prejemanjem odmerka 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek pri odraslih z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg z dajanjem vsak drugi teden in z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Amsparity morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

Pri bolnikih z neinfekcijskim uveitisom lahko kortikosteroide ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, še nadalje uporabljamo ob sočasni uporabi zdravila Amsparity. Zdravilo Amsparity lahko dajemo tudi samostojno.

Otroci in mladostniki s kroničnim, neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Amsparity je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Amsparity se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Amsparity, navodila za uporabo, so na voljo na koncu tega navodila.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Amsparity, kot bi smeli

Če si zdravilo Amsparity pomotoma injicirate pogosteje, kot bi morali, pokličite svojega zdravnika ali farmacevta in razložite, da ste si dali več zdravila, kot bi si ga morali. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Amsparity

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Amsparity injicirati takoj, ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Amsparity

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Amsparity, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju zdravljenja ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Vendar pa so lahko nekateri resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Amsparity.

Nujno poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- oteklost obraza, dlani in stopal,
- težave pri dihanju, požiranju,
- kratko sapo ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake in simptome okužbe, kot so vročina, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, oslabelost oziroma utrujenost ali kašelj,
- simptome težav z živci, kot so mravljinčenje, odrevenelost, dvojni vid ali oslabelost rok ali nog,
- znake kožnega raka, kot je bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znake in simptome, ki kažejo na bolezen krvi, kot so dolgotrajna vročina, podplutbe, krvavitve, bledica.

Zgoraj opisani znaki in simptomi lahko predstavljajo spodaj naštetе neželene učinke, ki so jih opazili pri uporabi adalimumaba:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;

- bolečina v mišicah ali sklepih.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ust (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- tesnoba;
- težave s spanjem;
- motnje v občutju kot so ščemenje, zbadanje ali odrevenelost;
- migrena;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v križu in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, kot da se soba vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (čvrsta oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- kratka sapa;
- krvavitve v prebavilih;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las in dlak;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsnem košu;
- edem (nabiranje tekočine v telesu, ki povzroča otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične (neobičajne) okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe), ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen;
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki prizadene limfni sistem (limfom), in melanomom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (najpogostejše kot bolezen, imenovana sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (okvara živcev);
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni infarkt;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučne bolezni, ki povzročijo kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotina;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunska bolezen, ki vključuje vnetje kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot sta vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, bolezen, ki lahko povzroči oslabelost mišic, nenormalne občutke ter mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- predrtje črevesa (luknja v steni črevesa);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe z virusom hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);

- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripi podobnimi simptomi in izpuščajem, ki povzroči nastajanje mehurjev);
- edem obraza (otekanje obraza), povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- lupusu podoben sindrom;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna kožna reakcija (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnopranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklvih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, imenovanega dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- zvečane vrednosti lipidov v krvi;
- zvečane vrednosti jetrnih encimov.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- zvečana vrednost sečne kisline v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- prisotnost avtoprotiteles v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko

poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Amsparity

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatli poleg oznake "EXP".

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je treba (na primer med potovanjem), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Amsparity hranite pri sobni temperaturi (do 30 °C) največ 30 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate injekcijski peresnik porabiti v 30 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko ste injekcijski peresnik prvič vzeli iz hladilnika, in datum, po katerem ga je treba zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Amsparity

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Amsparity vsebuje polisorbitat 80" in "Zdravilo Amsparity vsebuje natrij").

Izgled napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Amsparity in vsebina pakiranja

Zdravilo Amsparity 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Amsparity vsebuje bistro, brezbarvno do zelo svetlo rjavo raztopino adalimumaba.

Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov za bolnikovo uporabo z 2 (1 dodatnim), 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Amsparity je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgija

ali

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas

Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO

Amsparity (adalimumab) enkratni odmerek v napolnjenem injekcijskem peresniku
40 mg
za subkutano injiciranje

Navodilo shranite. Ta navodila prikazujejo postopek za pripravo in injiciranje zdravila korak za korakom.

Zdravilo Amsparity v napolnjenem injekcijskem peresniku shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Zdravilo Amsparity v napolnjenem injekcijskem peresniku do uporabe shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred neposredno sončno svetlobo.

Zdravilo Amsparity v napolnjenem injekcijskem peresniku lahko po potrebi, na primer, če potujete, do 30 dni shranjujete pri sobni temperaturi do 30 °C.

Zdravilo Amsparity, pripomočke za injiciranje in vsa druga zdravila hranite izven dosega otrok.

Zdravilo Amsparity za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki vsebuje enkratni odmerek zdravila.

Zdravila Amsparity **ne** poskušajte injicirati, dokler ne preberete in razumete navodil za uporabo. Če zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt presodi, da ste si injekcije zdravila Amsparity sposobni dajati doma ali vam jih je sposoben dajati vaš negovalec, vas mora poučiti o pravilnem načinu za njegovo pripravo in injiciranje.

Prav tako je pomembno, da se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite in prepričate, da ste razumeli navodila o odmerjanju zdravila Amsparity. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate injicirati zdravilo Amsparity, si lahko to vnaprej označite na koledarju. Če imate vi ali vaš negovalec vprašanja glede pravilnega načina injiciranja zdravila Amsparity, se o tem posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Po ustreznem urjenju lahko injekcije zdravila Amsparity dajete sami ali vam jih daje druga oseba, na primer negovalec.

1. Pripomočki, ki jih potrebujete

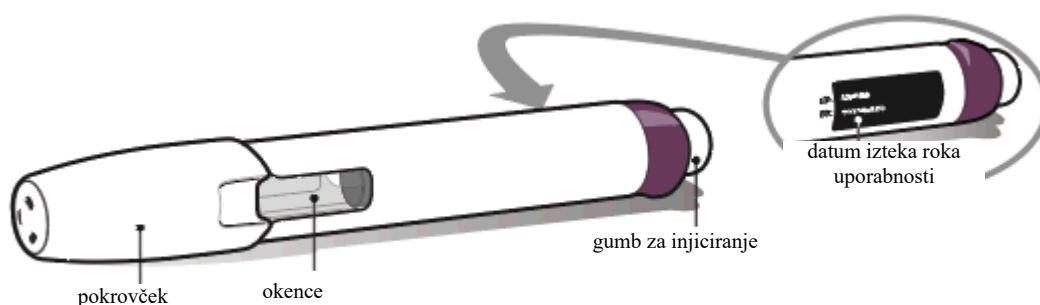
- Naslednje pripomočke boste potrebovali pri vsakem injiciranju zdravila Amsparity. Pripomočke položite na čisto, ravno površino.
 - 1 injekcijski peresnik z zdravilom Amsparity v omotu v škatli
 - 1 alkoholni zloženec v škatli
 - 1 kos vate ali blazinica iz gaze (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity)
 - primeren vsebnik za odlaganje ostrih predmetov (ni priloženo v škatli z zdravilom Amsparity).

Pomembno: Če imate vprašanja o injekcijskem peresniku zdravila Amsparity ali o samem zdravilu, se o tem posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

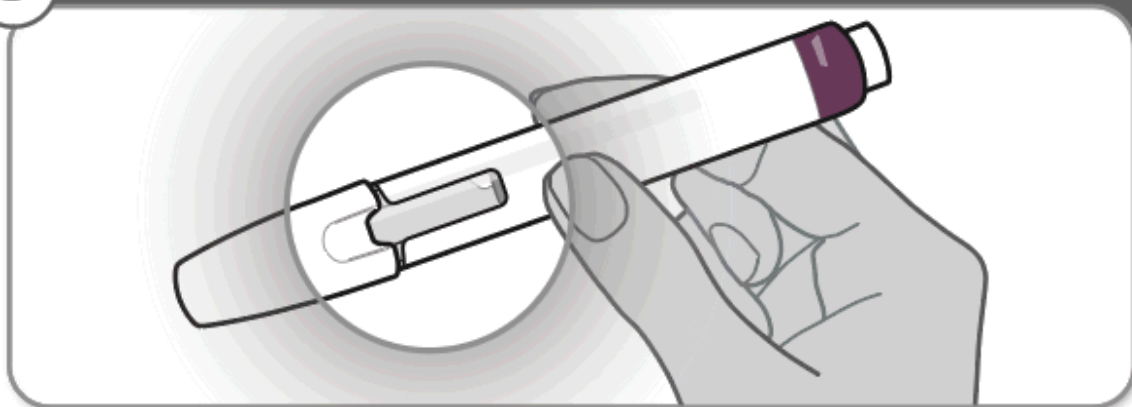
2. Priprave

- Vzemite škatlo z zdravilom Amsparity iz hladilnika.
- Iz škatle vzemite 1 injekcijski peresnik z zdravilom Amsparity in alkoholni zloženec. Injekcijski peresnik hranite zaščiten pred neposredno sončno svetlobo. Originalno škatlo z neuporabljenimi injekcijskimi peresniki dajte nazaj v hladilnik.
- Injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če:
 - vam je injekcijski peresnik ali škatla z injekcijskim peresnikom padla na tla, čeprav je videti nepoškodovan,
 - je bil zamrznjen ali odtajan,
 - se zdi poškodovan,
 - škatla ni več nepredušno zaprta,
 - je bil izven hladilnika več kot 30 dni,

- se je rok uporabnosti iztekkel,
- Če velja karkoli od navedenega, injekcijski peresnik zavržite na enak način kot uporabljen peresnik. V tem primeru potrebujete nov injekcijski peresnik, s katerim si boste dali injekcijo.
- Injekcijski peresnik lahko uporabite takoj, ko ga vzamete iz hladilnika.
- Verjetno boste opazili, da uporaba injekcijskega peresnika pri sobni temperaturi zmanjša zbadanje ali nelagodje. Napolnjen injekcijski peresnik 15–30 minut pustite na sobni temperaturi, zaščitene pred sončno svetlobo, preden injicirate zdravilo.
- Umijte si roke z milom in vodo ter jih popolnoma osušite.
- **Ne** odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.



3 Preverite zdravilo



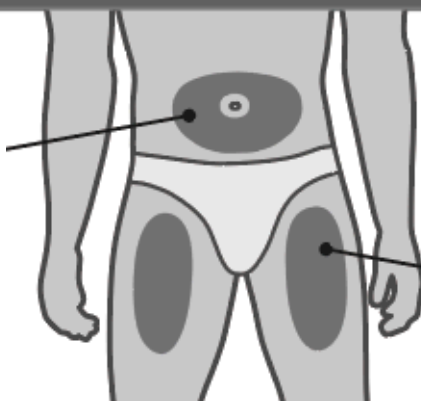
- Pozorno preglejte zdravilo skozi okence.
- Injekcijski peresnik nežno nagnite nazaj in naprej, da preverite zdravilo.
- Injekcijskega peresnika **ne** stresajte. Tresenje lahko poškoduje zdravilo.
- Prepričajte se, da je zdravilo v injekcijskem peresniku bistro in brezbarvno do zelo svetlo rjave barve ter da v njem ni kosmičev ali delcev. Normalno je, če skozi okence vidite enega ali več zračnih mehurčkov. **Ne** poskušajte odstraniti zračnih mehurčkov. Če imate kakršnakoli vprašanja o zdravilu, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4

Izbira in priprava mesta za injiciranje

Trebuh

injicirajte najmanj 5 cm stran od popka



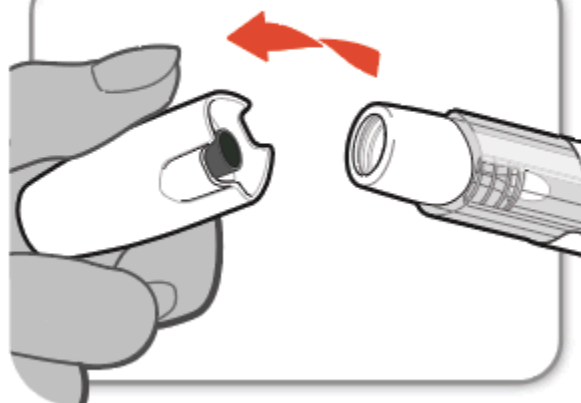
Stegna

zgornji sprednji del stegna

- Vsakič ko daste injekcijo, izberite drugo mesto injiciranja.
- **Ne** injicirajte v kostne predele ali predele na koži, ki so obtolčeni, pordeli, boleči (občutljivi) ali zatrdeli. Izogibajte se injiciranju v predele z brazgotinami ali strijami.
 - Če imate psorijazo, zdravila ne injicirajte neposredno v privzdignjene, zadebeljene, pordele ali luskave predele ali lezije na koži.
- **Ne** injicirajte skozi oblačila.
- Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem.
- Pustite, da se mesto injiciranja posuši.

5

Odstranite pokrovček



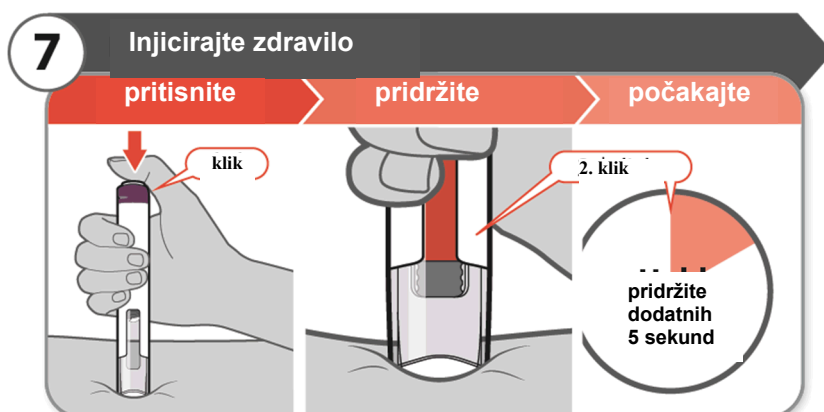
- Zavrtite in odstranite pokrovček.
- Pokrovček zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih predmetov; ne boste ga več potrebovali.
- Normalno je, da na konici igle vidite nekaj kapljic zdravila, ko odstranite pokrovček.

Pozor: Z injekcijskim peresnikom ravnajte previdno, da preprečite nenamerno poškodbo zaradi vboda z iglo.

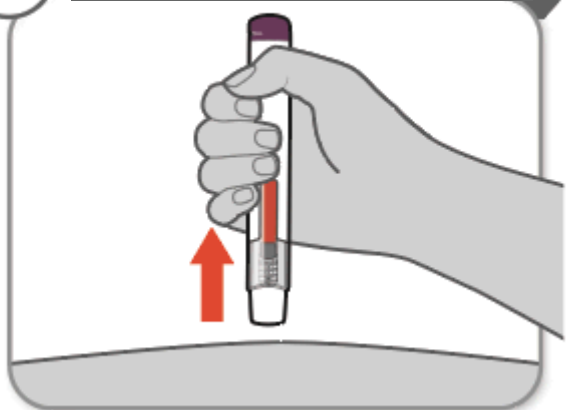
Opomba: Ko odstranite pokrovček z injekcijskega peresnika, pokrovček igle ostane znotraj tega pokrovčka.



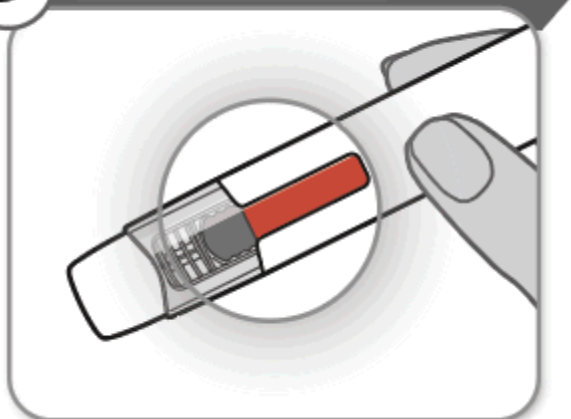
- Močno **pritisnite** injekcijski peresnik na kožo pod kotom 90 stopinj, kot je prikazano na sliki.
Opomba: Igla se zapiči v kožo, ko pritisnete peresnik navzdol. Gumb za injiciranje se bo sprostil, ko boste injekcijski peresnik pritiskali dovolj močno.
- **Držite injekcijski peresnik pritisnjen na kožo do 8. koraka.**
Pomembno: Igle v kožo **ne** zabodite večkrat, če ste si premislili glede mesta injiciranja. Če ste iglo že zabodli v kožo, potrebujete nadomestni injekcijski peresnik.



- **Pritisnite** gumb za injiciranje do konca navzdol, dokler ne slišite klika. Ko se injiciranje začne, lahko prst odmaknete z gumba za injiciranje.
- **Še naprej držite** injekcijski peresnik čvrsto pritisnjen na kožo, dokler se oranžni stolpec ne pomakne čez okence. Injiciranje odmerka običajno traja od 3 do 10 sekund.
- Po 2. kliku **počakajte** še vsaj 5 dodatnih sekund, da se zdravilo vpije.
Opomba: Če ne morete pritisniti gumba za injiciranje, injekcijskega peresnika ne pritiskate dovolj čvrsto navzdol. Odmaknite prst z gumba za injiciranje in injekcijski peresnik pritisnite bolj čvrsto ob kožo. Nato poskusite znova pritisniti na gumb. Če tudi to ne deluje, si raztegnite ali stisnite kožo, da bo mesto vboda bolj čvrsto in boste lažje pritisnili gumb za injiciranje.

8**Odstranite injekcijski peresnik**

- **Injekcijskega peresnika ne odstranite, dokler niste počakali vsaj 5 sekund po 2. kliku.**
- Odstranite injekcijski peresnik s kože.
- **Opomba:** Ko injekcijski peresnik odstranite s kože, se bo igla samodejno pokrila.
- Če po injiciranju na koži vidite več kot majhno kapljico zdravila, naslednjič po injiciranju počakajte malo dlje časa, preden injekcijski peresnik odstranite s kože.

9**Preverite okence**

- V okencu morate videti oranžen stolpec.
- Če se okence ne obarva oranžno ali se vam zdi, da se zdravilo še vedno injicira, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Takoj se posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

- **Ne injicirajte dodatnega odmerka.**

10 Zavrzite uporabljeni injekcijski peresnik



- Injekcijski peresnik takoj zavrzite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt ter skladno z lokalnimi zdravstvenimi in varnostnimi predpisi.

11 Po injiciranju



- Pozorno preglejte mesto injiciranja. Če opazite kri, uporabite čist kos vate ali blazinico iz gaze in za nekaj sekund narahlo pritisnite na mesto injiciranja.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.

Opomba: Neuporabljene injekcijske peresnike shranjujte v originalni škatli v hladilniku.

Glejte drugo stran za
Navodilo za uporabo