

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,8 ml enodmerna napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,8 ml enodmerna napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Idacio je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Zdravilo Idacio se lahko uporablja kot monoterapija v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

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

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Idacio 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 (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs). Zdravilo Idacio 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 mlajših od 2 let niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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.

Psoriatični artritis

Zdravilo Idacio 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 adalimumab upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Idacio 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 Idacio 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)

Zdravilo Idacio je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Idacio indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Idacio, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnike.

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

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

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

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

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

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Idacio 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 s 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 s 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Idacio 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 80mg 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 Idacio lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Idacio bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

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 Idacio 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Idacio 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 Idacio, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je alternativno mogoče zdravilo Idacio znova uvesti. Izkušenj 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 Idacio 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Idacio 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Idacio 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 Idacio 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Idacio na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo na zdravljenje z zdravilom Idacio, zdravljenja ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Idacio 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 adalimumab so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Idacio 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 Idacio.

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

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih 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 Idacio pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Idacio se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Idacio 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

Podatki, ki so na voljo, 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

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

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Idacio 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

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

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

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

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Idacio 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 Idacio, 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.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hydradenitis 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 Idacio 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 Idacio 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Idacio lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Idacio 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, znova skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Idacio 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, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Idacio 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 učinkov 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 učinkov 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Idacio 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 dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Idacio, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Idacio pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Idacio pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

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

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

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

Zdravilo Idacio je na voljo v drugih oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli 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, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

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 Idacio natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Idacio 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 Idacio 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, kokcidiodomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Idacio 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 Idacio prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Idacio 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 Idacio 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 bolnikovo opozorilno kartico. 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 Idacio ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist/tveganje zdravljenja 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 Idacio začeti z ustreznim protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Idacio 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 Idacio ali po njem doživijo znake/simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso prepoznale 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 druga resna sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem

primeru je treba uporabo zdravila Idacio 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 opažali 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 Idacio 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 Idacio, 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 Idacio 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 živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Idacio 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 Idacio. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio 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 Idacio nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritismom, 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 kontroliranih 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 artritismom 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 antagonisti 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 črevesja. 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 Idacio, 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 zdravilom Idacio pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Idacio 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 psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA). Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksplorativnem kliničnem preskušanju drugega antagonista TNF, infliksimaba, 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 učinkih 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 Idacio 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 Idacio.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev 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 v maternici, 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 Idacio uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Idacio 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 Idacio prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij 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 Idacio potrebuje operacijo, 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 prejemali adalimumab, je bila pogostost 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 delovanjem

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,8 ml odmerka, 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 kot monoterapijo, 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 Idacio in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDs ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Idacio 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 Idacio.

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 1500 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 z RA, zdravljenih z adalimumabom, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obojestransko 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 obojestransko 1,14; 95 % interval zaupanja 0,31-4,16). Prilagojeno razmerje obojestransko (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 zasnovano raziskavo.

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 potrebno.

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 Idacio lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskovali pri 9 506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključevala 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. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6 089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3 801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

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

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), 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. TNF-antagonisti, 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 hepatospleničnim T-celičnim limfomom (HSTCL)) v zvezi z adalimumabom.

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 učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, 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) ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem po MedDRA 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 po MedDRA	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 centralnega 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⁾

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
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⁾
	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	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	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⁾
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	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 v krvi
	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 psoriazo 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, angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , lihenoidna reakcija
	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	nokturija

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
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 prsih, edemi, zvišana 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 bolnikov s HS, ki so bili tedensko 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 kontroliranih 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 kontroliranih 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 sinusitis. 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 kontroliranih 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, kandidoza, 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 poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravljeni 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 psoriarzo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba zdravljeni 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 kontroliranih 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, psoriarzo, 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 mesece 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 kontrolirane 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 pomarketiške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1 000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni 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 kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z 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 $\geq 3 \times$ ULN 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 $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

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

V preskušanju faze 3 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 $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

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

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

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v tednu 0, 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 $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih 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 $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanju faze 3 adalimumaba 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 $\geq 3 \times$ ULN 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 nadaljnjim 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 prejemali 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 tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Idacio je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://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 IC₅₀ 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-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriks 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 z bistvenim 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 (RA) so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih 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 zelo 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 zelo aktiven zgođen 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/metotreksatom, 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 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah 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, kontroliranih 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 adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumaba v prim. 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 po 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 adalimumab 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 klasičnim zdravljenjem, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in klasičnim zdravljenjem (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen 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 hitrejša in značilno večje odzive po ACR kot 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 značilno 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

^ametotreksat

^b95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev 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

Odziv	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

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

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

^cVrednost 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) značilno 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 adalimumaba/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 kontroliranih 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 značilno 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 značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima 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 značilno 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 kvalitete 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 so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih 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 imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci ($n = 215$, 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 so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen 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, kontrolirani s placebo - 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 značilno 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 značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) v obeh vprašalnikih, SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebo kontrolirani 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 placebo kontroliranih 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 placebo kontrolirani 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 modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z NSAIDs. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi 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 kontrolirani 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 BASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^d povprečna sprememba od začetka zdravljenja

^e n = 91 placebo in n = 87 adalimumab

^f hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)

^g n = 73 placebo in n = 70 adalimumab

^h SPARCC = 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 podaljšanih študijah brez placeba se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, 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 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 podaljšanih študijah brez placeba ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

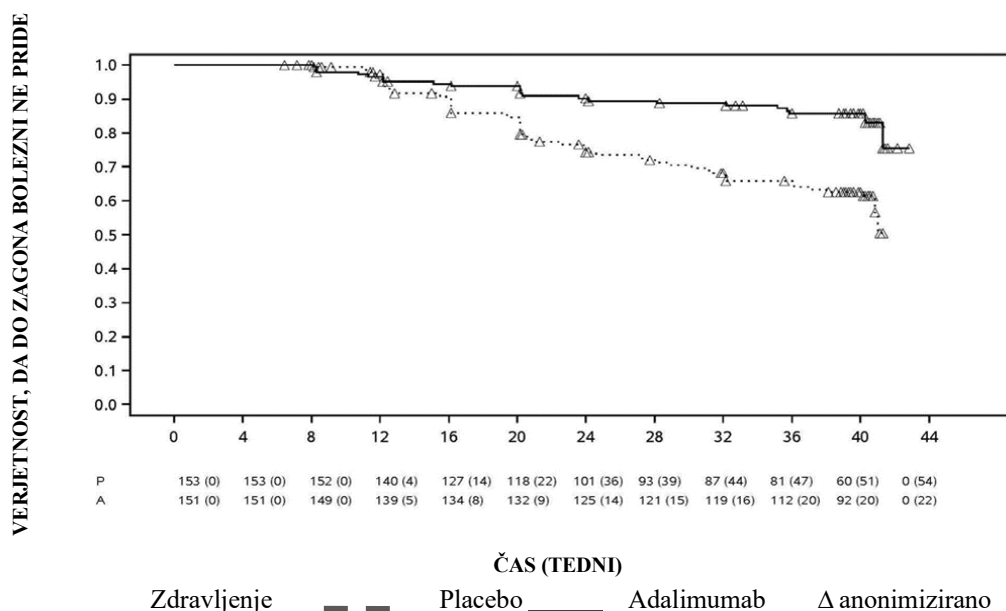
673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dve zdravili NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za

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 kontroliranim obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi 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



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = Adalimumab (število rizičnih preiskovancev (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 značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli zdravilo Idacio 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 kontroliranim 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 bolezn ^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 značilno 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 kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, 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 zdravila Idacio pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15:
Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

		Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
Odziv		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 seštevek 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 $\pm$ standardni odklon) $0,8 \pm 2,5$ 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 % preiskovancev, 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 značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno z vprašalnikom HAQ in 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 v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psorize (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 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 1212 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, začenši 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 odprto 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 – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) 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 povečevanjem 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 psoriazi 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 ≥ 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 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 učinkov 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.

Značilno 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 značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. tednu oziroma 24. tednu doseglo 92 od 349 (26,4 %) bolnikov oziroma 132 od 349 (37,8 %) bolnikov, katerim so 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 ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) 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 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 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 Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odrpta
	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 dva razreda (%)	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 značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi s placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih 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 bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 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, doseglo 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 statistično 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 statistično 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).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede na zdravje povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene 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, merjenem v vprašalniku 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 ("Short Form Health Survey" (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 na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	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 po 12. tednih zdravljenja. ^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še 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 vsak teden, 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 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih 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 vključila 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 za parne primerjave deležev 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 učinki 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 antagonist TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22.

Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno 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 značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. 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 značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesja) 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 (UC)

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 kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na 160 mg adalimumaba 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 UC-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 značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-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 UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-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 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
8. in 52. teden		
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 % bolnikih v študiji UC-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 UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC 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 UC-I in UC-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 UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesja (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitis (UV)

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih 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 ene 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 (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 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 inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon 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 nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 (mesece)	RT ^a	IZ 95 % za RT ^a	p vrednost ^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

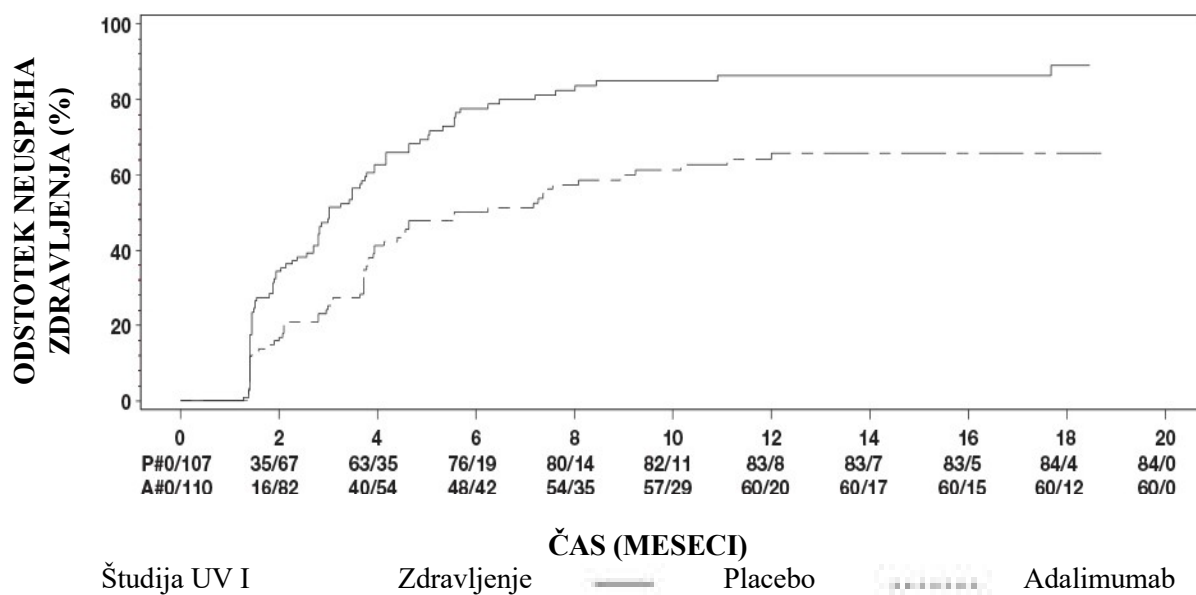
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

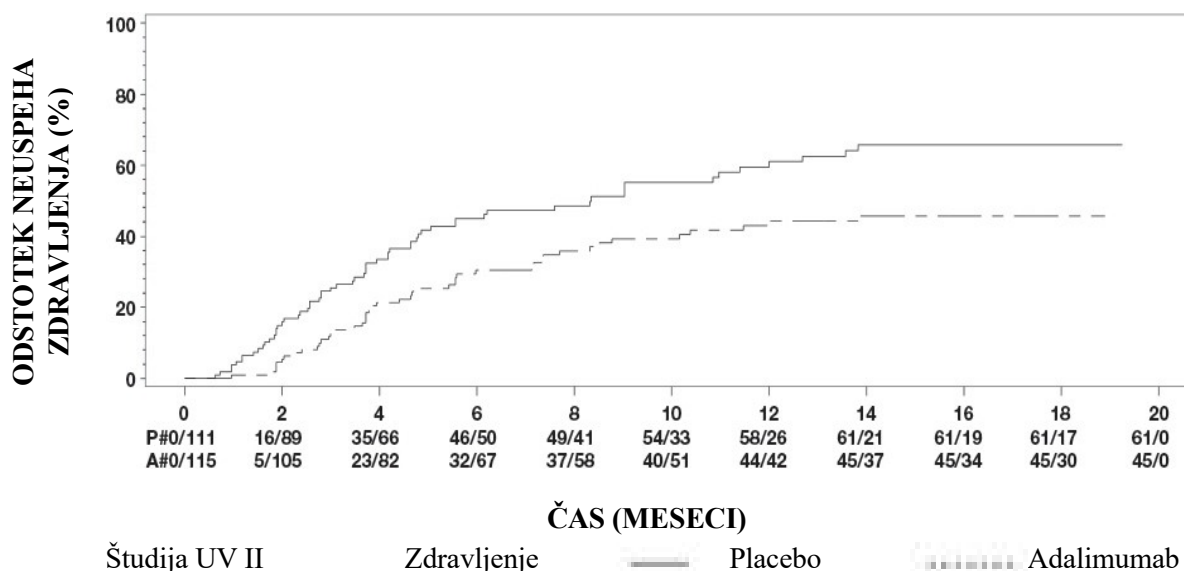
^a RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

^b 2-stranska vrednost p testa log-rank.

^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve 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 preiskovancev); A# = Adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

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 nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene 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, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov 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 značilno 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 se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov 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 raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs – Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs) 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, srednjem 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, srednji 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 »Pediatric 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 Pediatric 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 značilno 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 »Pediatric 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 preiskovancev, 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 z adalimumabom samo. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Idacio priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere 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 preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAIDs.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 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 (Pediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Pediatric 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 preiskovancev.

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 značilno, 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 Pediatric ARC 50 in Pediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani 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 (MTX) 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 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 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

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 študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana 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 multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti uvodnega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

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

V 4. tednu so bili bolniki 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 cilj 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 PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	p vrednost*
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
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka <i>proti</i> majhnemu odmerku			

Preglednica 30 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 33	Nizek odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 38	p vrednost ¹
Prenehanje s kortikosteroidi			
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²			
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³			
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303
¹ p vrednost za primerjavo standardnega odmerka <i>proti</i> majhnemu odmerku. ² Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. ³ definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

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

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni 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 multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji 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 (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike 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 izida 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 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 izida

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, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev 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 %)
Sluznično celjenje 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 sočasno prejemali kortikosteroide

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

Dodatni eksploracijski opazovani izidi 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 eksploracijskih opazovanih izidov 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 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 izidov

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 izidov 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 opazili 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 opazili pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opazili pri preiskovancih, ki so prejeli visoki 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, kontrolirani 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.

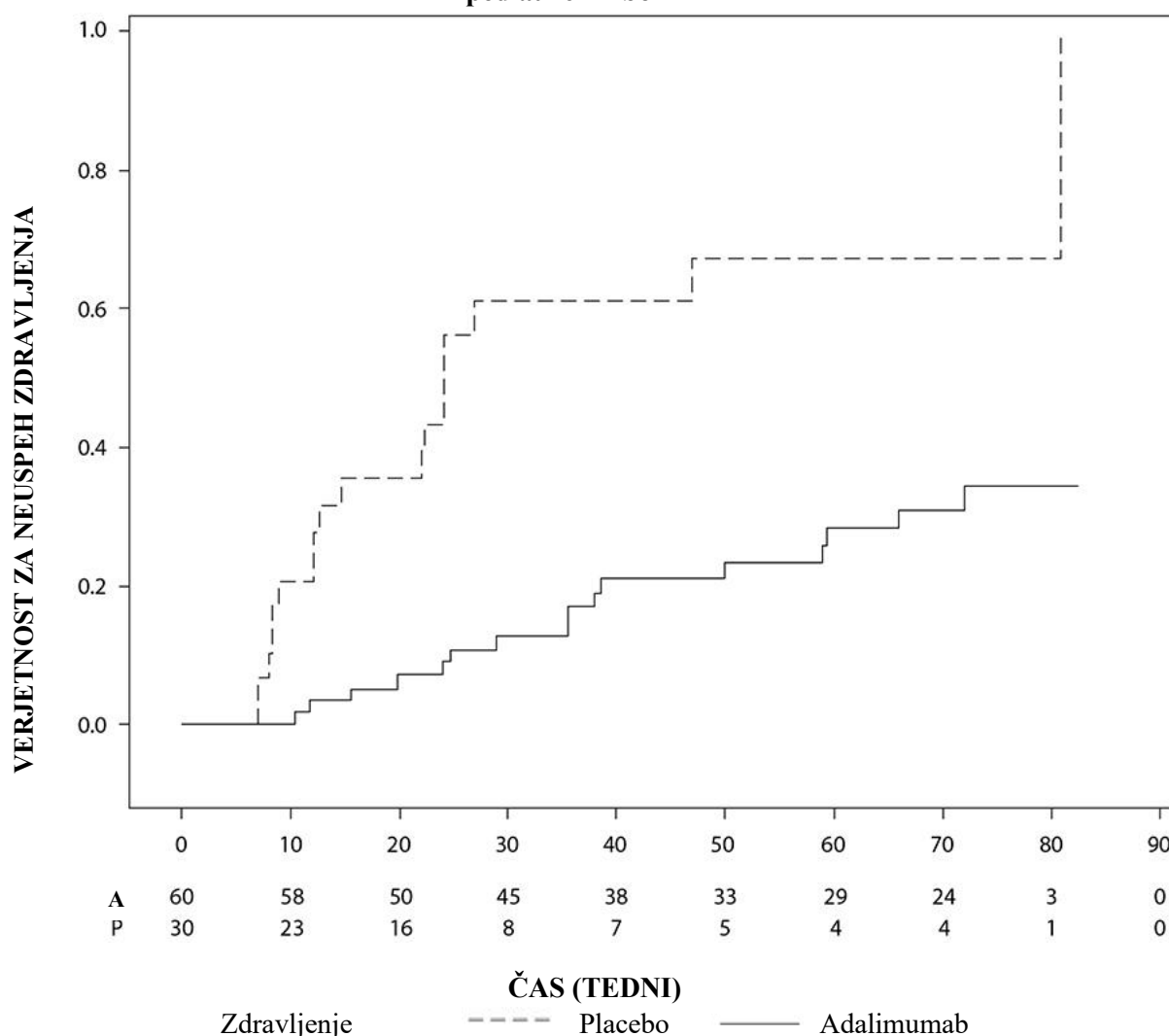
Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba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

Klinični odziv

Adalimumab je značilno 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 za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot

polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno 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-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); A = Adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

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 (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 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 (pJIA), 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 (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (KV 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 ($\pm$ SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo 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 psoriazo v plakih, je bila povprečna ($\pm$ SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % KV).

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 (psoriaza 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 adalimumab 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 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 $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ pri bolnikih $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm\text{SD}$) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, tedensko).

Pri odraslih 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 $12 \mu\text{g/ml}$. 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 $8 \mu\text{g/ml}$.

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

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 povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do $10 \mu\text{g/ml}$.

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, mlajših od 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, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki $\geq 40 \text{ kg}$ s CD in UC).

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 (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC_{50}) je bila $3 \mu\text{g/ml}$ (95% IZ: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psorizo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC_{50} , za približno $4,5 \mu\text{g/ml}$ (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumab 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 *Cynomologous* 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 protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
manitol
natrijev klorid
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 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 se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 °C za enkratno obdobje do 28 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen

injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 28 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), z iglo (29G s tanko steno, 12,7 mm) in pokrovčkom za iglo, ki ne vsebuje lateksa, z batno zaporko (sintetična guma), s podaljšano prirobnico za prste in pasivnim ščitnikom za iglo.

Velikost pakiranj:

- 2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg s 6 alkoholnimi zloženci

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,8 ml raztopina v napolnjenem Physioject™ peresniku vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo (steklo tipa I), z iglo (29G s tanko steno, 12,7 mm) s pokrovčkom za iglo, ki ne vsebuje lateksa, in z batno zaporko (sintetična guma). Peresnik je enoodmerna, enkratna, ročna, mehanska injekcijska naprava.

Velikost pakiranj:

- 2 napolnjena injekcijska peresnika z 2 alkoholnima zložencema
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 6 alkoholnimi zloženci

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

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

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/19/1356/002

EU/1/19/1356/004

Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/19/1356/003

EU/1/19/1356/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. april 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Idacio 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo

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.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Idacio 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 (DMARDs – disease-modifying anti-rheumatic drugs). Zdravilo Idacio 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 mlajših od 2 let niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Idacio 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 Idacio je indicirano za zdravljenje hude 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 Idacio 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 HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

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

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

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

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

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Idacio 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

Podatki, ki so na voljo, 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

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

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Idacio 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Idacio pri pediatričnih bolnikih s psoriazom 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 Idacio, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

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

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Idacio 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 Idacio 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, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Idacio 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 učinkov 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 učinkov 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 Idacio je lahko na voljo v drugih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Idacio 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 dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Idacio, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Idacio pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 adalimumaba pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Idacio pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

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

Zdravilo Idacio je lahko na voljo v drugih 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 Idacio se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Idacio je na voljo v drugih oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli 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, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

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 Idacio natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Idacio 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 Idacio 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 oslabilih bolnikih.

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

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Idacio 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 Idacio začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Idacio 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 zdravljenjem z zdravilom Idacio ponovno razvila tuberkuloza.

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

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso prepoznale 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 druga sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Idacio 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 opažali 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 Idacio 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 Idacio, 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio 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 Idacio 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 kontroliranih 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 ponavadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti 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 črevesja. 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 Idacio, 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 zdravilom Idacio pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Idacio 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 psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA). Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklvih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, 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 učinkih 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 Idacio 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 prekinutvi zdravljenja z zdravilom Idacio.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev 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 tudi pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravljenje Idacio uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem je zdravljenje Idacio 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 Idacio prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Idacio lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z adalimumabom na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Idacio pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenje z zdravilom Idacio 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).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij 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 Idacio potrebuje operacijo, 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 pogostost 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 delovanjem

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) 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, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali kot monoterapijo, 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 Idacio in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDs ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Idacio 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 Idacio.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 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 mrtvorajev 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 potrebno.

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 Idacio lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Idacio ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Idacio 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 kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključevala 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. Kontrolirane klinične študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6 089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3 801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim 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, okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišično-skeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. TNF-antagonisti 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) v zvezi z adalimumabom.

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 učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, 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 razvršča neželene učinke 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 po MedDRA 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 po MedDRA	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 centralnega 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),

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
		benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice) maligni melanom**,
	redki	levkemija ¹⁾
	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	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipestezijo), migrena, stisnjenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹⁾ ,

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
		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⁾
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	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 v krvi
	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 psoriaro) 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, angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	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

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	nokturija
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 prsih, edemi, zvišana 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	povečanje telesne mase 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.

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 kontroliranih 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 zdravlila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih 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 sinusitis. 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 kontroliranih 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, kandidoza, 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 zdravljeni 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 psoriazom 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 kontroliranih 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, psoriazom, 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 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje z adalimumabom mediano trajalo 4,0 mesece in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane 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 pomarketiške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1 000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000

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 kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritism in psoriatičnim artritism s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritism, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritism, povezanim z entezitism, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN 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 $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritism, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

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

V preskušanju faze 3 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 $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

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

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

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v tednu 0, 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 $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih 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 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 $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanju faze 3 adalimumaba 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 $\geq 3 \times$ ULN 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 nadaljnjim 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 tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04.

Zdravilo Idacio je biološko podobno zdravilo. Podrobnejše informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske Agencije za zdravila <http://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 IC₅₀ 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-reaktivnega proteina (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 naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNF α . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli z revmatoidnim artritisom

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa (RA) so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih 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 zelo 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. Zdravljenja 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 zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot

9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, 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 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in IV 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, kontroliranih 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 adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumaba v prim. 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 bolečih 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 po 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

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

in klasičnim zdravljenjem, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in klasičnim zdravljenjem ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen 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 značilno večje odzive po ACR kot 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)

- ^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 adalimumabom 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 ($\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$) 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 značilno 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 z adalimumabom 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

^ametotreksat

^b95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev 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

Odziv	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 $\leq 0,5$) značilno 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 kontroliranih 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 značilno 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 značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkom 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 značilno 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. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje tudi ohranjalo.

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 bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah pri odraslih bolnikih s kronično psorizo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom 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 1212 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 odprto 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 preiskovancev) 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 (začeni 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 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 ≥ 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 učinkov 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.

Značilno 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 značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. tednu oziroma 24. tednu doseglo 92 od 349 (26,4 %) bolnikov oziroma 132 od 349 (37,8 %) bolnikov, katerim so zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek 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 ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) 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 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 psoriaro nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 14: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odperta
	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 dva razreda (%)	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 značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi s placebom.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih 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 bolezen 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, v 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, doseglo 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 statistično 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 statistično značilno 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 ("Short Form Health Survey" (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 po 12. tednih zdravljenja. ^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še 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 ovrednotili pri preko 1500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 in ≤ 450) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Dovoljeni so bili sočasni stabilni odmerki aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev in 80 % bolnikov je nadaljevalo z dobivanjem vsaj enega od teh zdravil.

Indukcija klinične remisije (definirane kot CDAI < 150) je bila ovrednotena v dveh študijah, študija Crohnove bolezni I (CLASSIC I) in študija Crohnove bolezni II (GAIN). V študiji Crohnove bolezni I je bilo 299 bolnikov, ki še niso prejeli TNF-antagonistov, randomiziranih v eno od štirih skupin; placebo v 0. in 2. tednu, 160 mg adalimumaba v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu, 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu in 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu. V študiji Crohnove bolezni II je bilo 325 bolnikov, ki so postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab, randomiziranih, da so prejeli ali 160 mg adalimumaba v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu ali placebo v 0. in 2. tednu. Bolniki, ki se prvič niso odzvali, so bili izključeni iz študij in torej niso bili nadaljnje ovrednoteni.

Vzdrževanje klinične remisije so ovrednotili v študiji Crohnove bolezni III (CHARM). V tej študiji je 854 bolnikov odprto prejelo 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo celo trajanje študije 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (zmanjšanje CDAI ≥ 70) v 4. tednu so preučili in analizirali ločeno od tistih brez kliničnega odziva v 4. tednu. Postopno zmanjšanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

Stopnje indukcije remisije in odziva v študiji Crohnove bolezni I in študiji Crohnove bolezni II so prikazane v preglednici 17.

Preglednica 17
Indukcija klinične remisije in odziv (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 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Podobne stopnje remisije so opazili za 160/80 mg in 80/40 mg indukcijski režim v 8. tednu. Neželeni učinki so bili pogostejši v skupini 160/80 mg.

V študiji Crohnove bolezni III je bilo v 4. tednu 58 % (499/854) bolnikov klinično odzivnih in so bili ocenjeni v primarni analizi. Od teh s kliničnim odzivom v 4. tednu jih je bilo 48 % prej izpostavljenih drugim TNF-antagonistom. Stopnje vzdrževanja remisije in odziva so prikazani v preglednici 18. Rezultati klinične remisije so ostali relativno konstantni ne glede na prejšnjo izpostavljenost TNF-antagonistom.

Z boleznijo povezane hospitalizacije in kirurški posegi so bili statistično pomembno zmanjšani pri adalimumabu v primerjavi s placebom v 56. tednu.

Preglednica 18
Vzdrževanje klinične remisije in odziv
(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 se v 4. tednu niso odzvali, se je 43 % bolnikov na vzdrževalnem odmerku adalimumaba odzvalo do 12. tedna, v primerjavi s 30 % bolnikov na placebo. Ti rezultati nakazujejo, da nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, koristi nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja do 12 tedna. Nadaljevanje zdravljenja po 12. tednu ni pokazalo pomembno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I in 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in so spremljali vsaj 3 leta odprtega zdravljenja z adalimumabom. 88 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I in 189 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III je bilo še naprej v klinični remisiji. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 oz. 233 bolnikih.

Kakovost življenja

V študiji Crohnove bolezni I in študij Crohnove bolezni II je bilo v 4. tednu doseženo statistično pomembno izboljšanje skupnega rezultata za bolezen specifičnega vprašalnika za vnetno bolezen črevesja (IBDQ-inflammatory bowel disease questionnaire-) pri bolnikih, ki so bili randomizirani na adalimumab 80/40 mg in 160/80 mg v primerjavi s placebom. To je bilo vidno tudi v 26. in 56 tednu študije Crohnove bolezni III v vseh skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino.

Uveitis pri odraslih (UV)

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumaba 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 inaktivnim 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 nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do adalimumaba.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno 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 Zdravljenje	N	Neuspeh N (%)	Srednji čas do neuspeha (meseči)	HR ^a	IZ 95 % za HR ^a	P Vrednost ^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

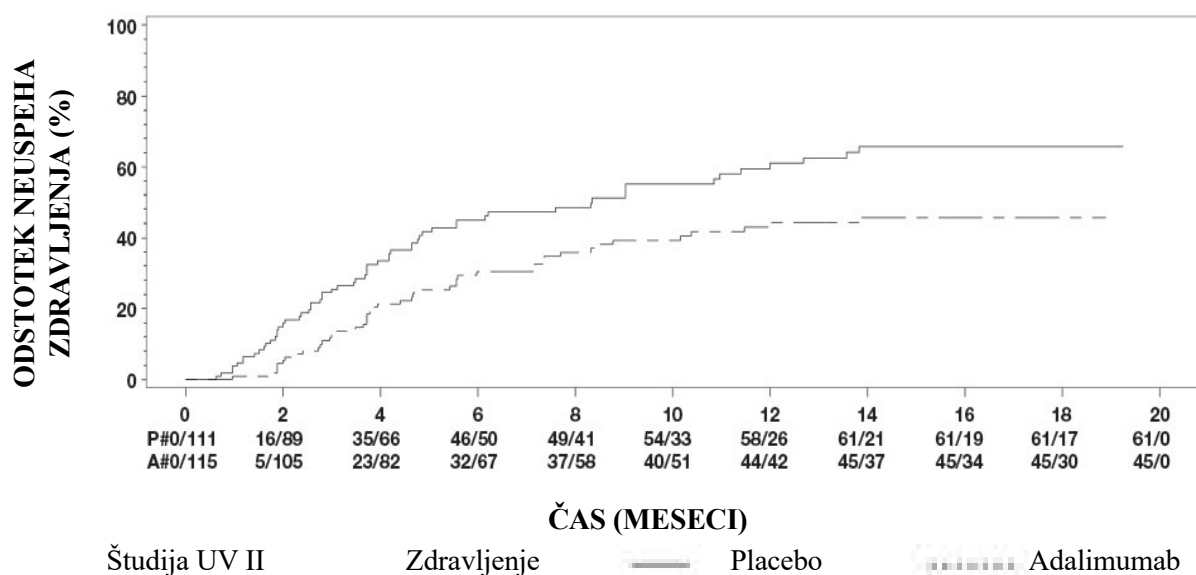
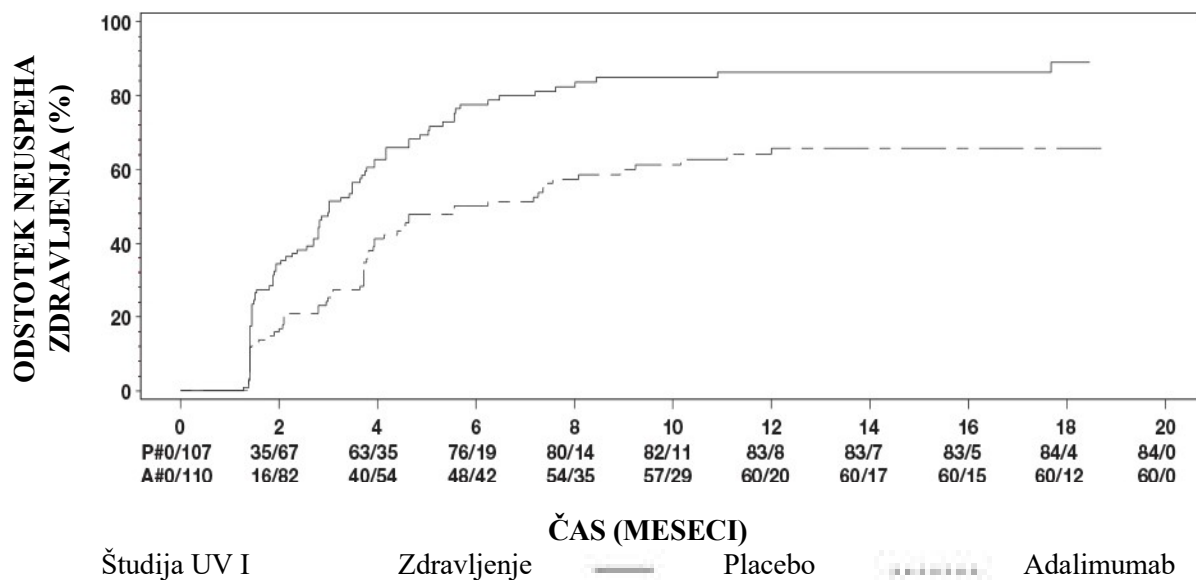
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja, so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

^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 preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve 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 preiskovancev); A# = Adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

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 nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali 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, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravi, 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 značilno 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 se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov 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 raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs – Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs) 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, srednjem 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, srednji 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 »Pediatric 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 »Pediatric ACR« za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za $\geq 30\%$. 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				
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 značilno 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 »Pediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do šest let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, 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 zdravilo Idacio priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere 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 preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSAIDs.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 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 (Pediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Pediatric 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 preiskovancev.

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 prejetje 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 značilno, 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 Pediatric ARC 50 in Pediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani 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 (MTX) 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 psoriazo 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 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

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 študij z adalimumabom pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravlila 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 multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti uvodnega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

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

V 4. tednu so bili bolniki 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 cilj 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			
PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	P vrednost*
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
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka <i>proti</i> majhnemu odmerku			

Preglednica 25 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	Nizek odmerek 20/10 mg vsak drugi teden	P vrednost¹
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

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

²Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.

³definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih no začetku

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

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni 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 multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji 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, placebom 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 zasnov 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 (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike 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 izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot $PMS \leq 2$ 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 izida

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, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev 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 %)
Sluznično celjenje 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 sočasno prejeli kortikosteroide

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

Dodatni eksploracijski opazovani izidi 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 eksploracijskih opazovanih izidov 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	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

8. tednu		
----------	--	--

^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 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 izidov

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 izidov 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 opažali 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 so opažali pri preiskovancih, ki so prejeli visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

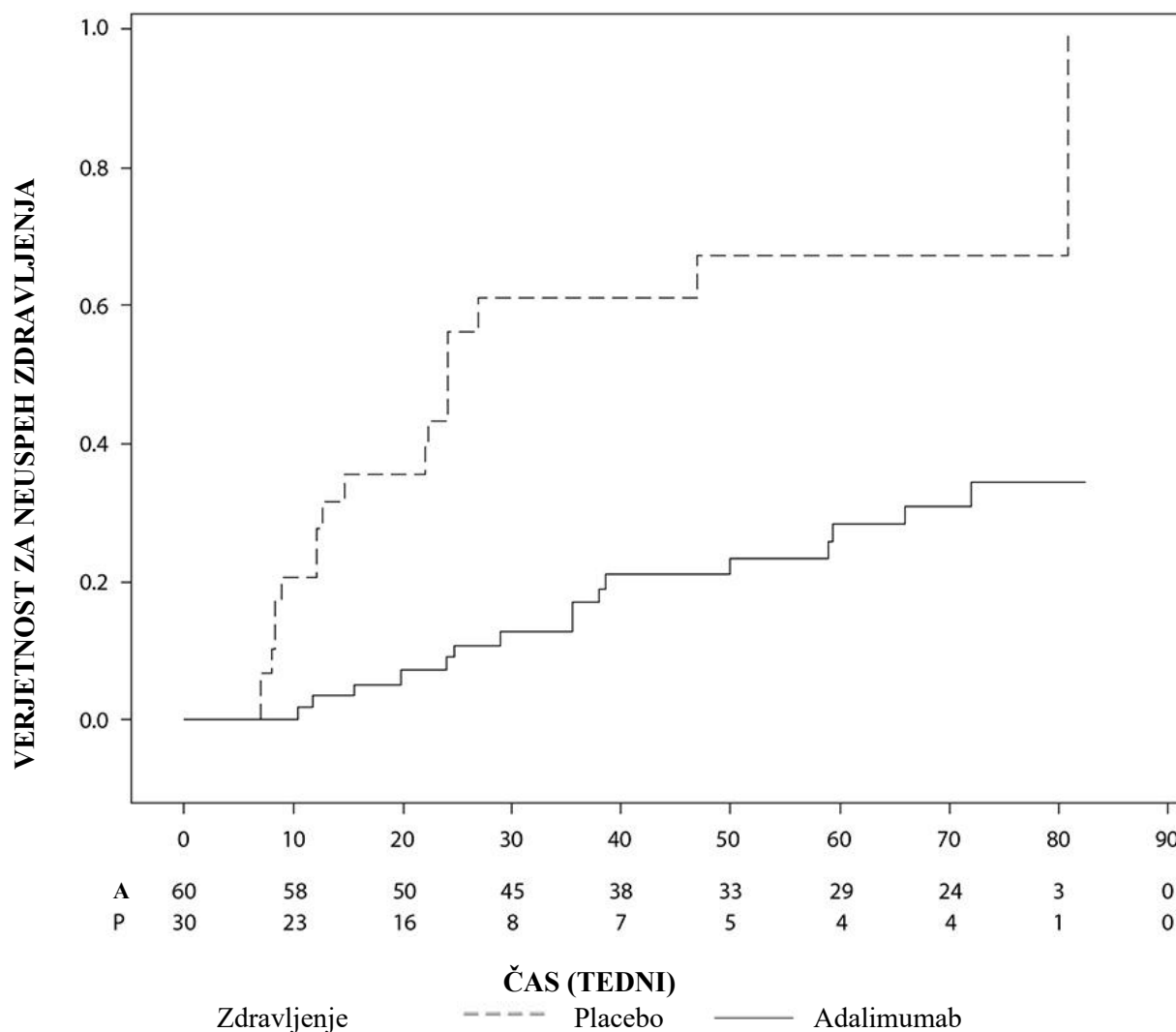
Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani 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 bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Adalimumab je značilno 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 za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno 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 preiskovancev); A = Adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

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 (pJIA), ki so bili stari 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 (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m² (največ 40mg) 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 psoriazo v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % KV).

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 (psoriaza 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 kot 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).

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 entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 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) (poliartrikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 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 (PASI – Psoriasis Area and

Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) 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 psoriazom je bila povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo z adalimumabom 40 mg 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.

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.

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, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži 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 teh protiteles.

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 protiteleso z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
manitol
natrijev klorid
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Zdravilo Idacio 40 mg/0,8 ml raztopine za injiciranje za pediatrično uporabo lahko shranjujete pri temperaturi do največ 25 °C za obdobje 28 dni. Viala mora biti zaščitena pred svetlobo. Če se viala ne uporabi v 28 dneh, jo morate zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Idacio 40 mg /0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo v enoodmerni viali

0,8 ml raztopine v viali (steklo tipa I), z gumijastim zamaškom (sintetična guma) in obrobno zaporko iz aluminija.

Ena škatla vsebuje 1 vialo, 1 sterilno injekcijsko brizgo 1 sterilno iglo, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zložena.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1356/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. april 2019
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (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 (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Švica

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Avstrija

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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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 tveganja (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 koristmi 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**

Idacio 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: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca
6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

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.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjeno injekcijsko 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1356/002
EU/1/19/1356/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Idacio 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 BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Idacio 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

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Idacio 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: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca
6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA 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.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1356/003
EU/1/19/1356/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Idacio 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(I) UPORABE

Idacio 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

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Idacio 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala

1 sterilna injekcijska brizga

1 sterilna igla

1 adapter za vialo

2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA 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.

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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1356/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Idacio 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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Idacio 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

Samo za enkratno uporabo.

B.NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Idacio 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 Idacio in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi med zdravljenjem in 4 mesece po vaši (ali otrokovi) zadnji injekciji zdravila Idacio.
- 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 kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Idacio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Idacio
3. Kako uporabljati zdravilo Idacio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Idacio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Idacio in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Idacio vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na vaš imunski (obrambni) sistem.

Zdravilo Idacio je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni:

- revmatoidni artritis,
- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Idacio, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Idacio zaustavi to aktivnost in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Idacio.

Zdravilo Idacio je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da zdravilo Idacio lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Idacio ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Idacio dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni boleznii sklepi, ki se običajno prvič pojavijo v otroštvu.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let, in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Morda bodo bolniki najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobili zdravilo Idacio.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni boleznii hrbtenice.

Zdravilo Idacio se uporablja pri odraslih za zdravljenje teh boleznii. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, boste za zmanjšanje znakov in simptomov boleznii dobili zdravilo Idacio.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepi, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Idacio lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

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. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Idacio se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo in zdravljenje z UV svetlobo, nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogostejše prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Idacio lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, boste dobili zdravilo Idacio.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Idacio.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, boste dobili zdravilo Idacio za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Idacio deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Idacio se uporablja:

- za zdravljenje odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO IDACIO

Ne uporabljajte zdravila Idacio

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (ponavadi okužba povezana z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali 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 kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Idacio se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če imate alergijsko reakcijo s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Idacio ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Idacio posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Idacio se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko bolj resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge nenavadne okužbe organizma in sepso (zastropitev krvi). Te okužbe so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj koli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanja/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli ali potovali v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno HBV okužbo ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih virusa povzroči reaktivacijo HBV okužbe. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV okužbe lahko smrtno nevarna.

Starejši od 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Idacio. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Idacio. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Idacio. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki vpliva na izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Idacio. Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenje

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive, ampak oslabiljene oblike povzročitelja bolezni (bakterije ali viruse), zato se jih v primerih, ko lahko povzročijo okužbo, ne sme dajati med zdravljenjem z zdravilom Idacio. Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Če je mogoče, je za otroke priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio opravijo vsa načrtovana cepljenja za njihovo starost. Če prejimate zdravilo Idacio med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do okoli pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Idacio, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Idacio, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbe ali pomagajo zaustaviti krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med bolniki (otroci 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, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Idacio, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Idacio.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova poškodovana območja na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih oznak ali območij poškodb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vas primerno.
- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Idacio povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Idacio opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Idacio ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabljajte 40 mg napolnjene injekcijske brizge ali 40 mg napolnjenega injekcijskega peresnika, če so priporočene ostale jakosti.

Druga zdravila in zdravilo Idacio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Idacio se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Idacio ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba in tudi drugih TNF antagonistov in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva, saj obstaja možnost povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in ostalimi potencialnimi farmakološkimi interakcijami. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Svetujemo vam, da ne zanosite ter da morate med uporabo zdravila Idacio in vsaj še 5 mesecev po zadnjem injiciranju zdravila Idacio uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Če zanosite, je potrebno obiskati zdravnika.

Zdravilo Idacio 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 Idacio se lahko uporablja med dojenjem.

Če prejemate zdravilo Idacio 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 prejemali zdravilo Idacio, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Idacio ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Idacio se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Idacio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO IDACIO

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Idacio se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Pri bolnikih, ki potrebujejo odmerek manjši od 40 mg je treba uporabiti 40 mg vialo zdravila Idacio.

Priporočen odmerek zdravila Idacio je enak odobreni uporabi, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Idacio nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Idacio dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Idacio ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Idacio vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Artritis povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Luskavica v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Idacio tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.	Če ta odmerek ne deluje dovolj, vam bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
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	Podatek ni na voljo.
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.	Podatek ni na voljo.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 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 istem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki s hidradenitis suppurativa stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 80 mg (kot 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, mu lahko njegov zdravnik odmerek poveča 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 je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka 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, mu lahko njegov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan, dva dni zapored) nato 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 zdravnik 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 40 kg ali več	Običajni odmerek je začetnih 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

	injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Običajni odmerek je začetnih 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Idacio morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Idacio. Zdravilo Idacio se lahko daje tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Idacio se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobnejše informacije kako injicirati zdravilo Idacio so opisane v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Idacio, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Idacio pogosteje, kot bi morali, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu razložiti, da ste uporabili večji odmerek od predpisanega. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Idacio

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Idacio injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Idacio

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Idacio, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

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. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo še 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Idacio.

Nujno morate poiskati zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih znakov alergijske reakcije ali popuščanja srca:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake ali simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem, občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj;
- znaki težav z živčevjem, kot so mravljinčenje, omrtvelost, dvojni vid ali šibkost rok ali nog;
- znaki kožnega raka, kot so bula ali odprta rana, ki se ne zacelijo;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo boleznì krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Naslednji neželeni učinki so bili ugotovljeni med uporabo 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;
- bolečine v mišicah.

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);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- znaki stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja v prostoru);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (trda oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- 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;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroča nabrekanje prizadetih tkiv);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- neobičajne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;

- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom), in melanom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje takšno stanje imenujemo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodbe živčevja);
- 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 napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči 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 (oteklina);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščob v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunske motnje vključno z vnetjem 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);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje vidnega živca v očeh in sindrom Guillain-Barré, to je stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v steni črevesja);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripo podobnimi simptomi in mehurjastimi izpuščaji);
- edem obraza (otekanje) povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetnovranični 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, ki se imenuje 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;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina 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;
- avtoprotitelesa prisotna 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 1000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite 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 IDACIO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

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 potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo Idacio hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 28 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko napolnjeno injekcijsko brizgo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 28 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo kasneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno 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 Idacio

- Učinkovina je adalimumab. Vsaka napolnjena brizga vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Idacio in vsebina pakiranja

Zdravilo Idacio 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot 0,8 ml sterilna, bistra, brezbarvna raztopina s 40 mg adalimumaba.

Napolnjena injekcijska brizga Idacio je steklena brizga s ščitnikom za iglo in prirobnico za prste. Eno pakiranje vsebuje 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg in 2 ali 6 alkoholnih zložencev.

Zdravilo Idacio je na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

7. NAVODILA ZA UPORABO

Pred injiciranjem zdravila Idacio, bodite prepričani, da ste prebrali, razumeli in sledili tem Navodilom za uporabo. Vaš zdravstveni delavec vam mora pokazati kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Idacio preden boste napolnjeno injekcijsko brizgo prvič uporabili. Posvetujte se s svojim zdravstvenim delavcem, če imate še kakšna vprašanja.



Opomba: slike so namenjene zgolj slikovni ponazoritvi

Pred uporabo zdravila Idacio napolnjena injekcijska brizga natančno preberite celotno navodilo.

Pomembne informacije

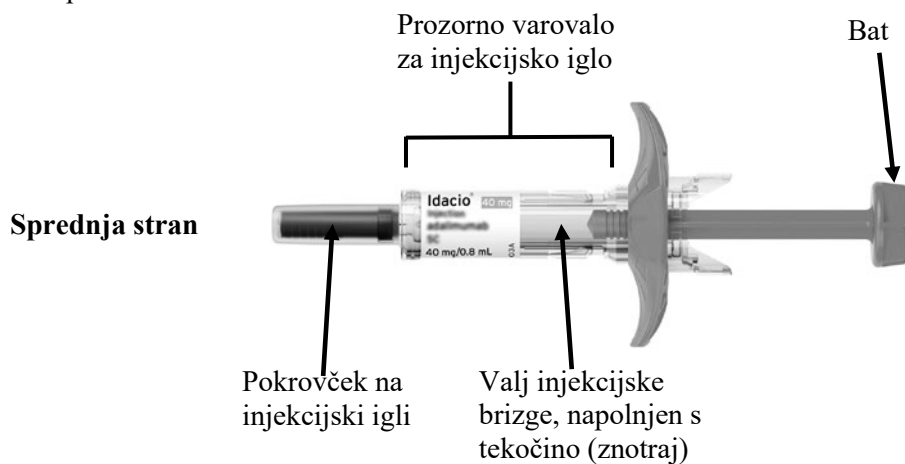
- Zdravilo Idacio napolnjena injekcijska brizga lahko uporabljate le, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako pravilno uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo.
- Zdravilo Idacio je napolnjena injekcijska brizga za zgolj enkratno uporabo.
- Zdravilo Idacio napolnjena injekcijska brizga ima prozorno varovalo, s katerim pokrijete injekcijsko iglo po končanem injiciranju.
- Otroci, mlajši od 12 let, si zdravila ne smejo injicirati sami, temveč jim ga mora injicirati usposobljena odrasla oseba.
- Zdravilo Idacio napolnjena injekcijska brizga in zbiralnik za ostre predmete shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Injekcijske brizge **ne** pretresajte. S tem bi lahko poškodovali napolnjeno injekcijsko brizgo in zdravilo.
- Zdravilo Idacio napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabljajte, če je tekočina motna ali razbarvana ali če so v njej delci ali kosmiči. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna.
- Prozornega varovala za injekcijsko iglo **ne** poskušajte aktivirati pred injiciranjem.
- **Ne** dajajte prstov v režo na prozornem varovalu za injekcijsko iglo.
- Zdravila Idacio napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabljajte, če je bila brizga zamrznjena ali dlje časa izpostavljena neposredni sončni svetlobi.
- Zdravila Idacio napolnjena injekcijska brizga **ne** uporabljajte, če vam je padlo iz rok ali je bila brizga strta, saj je lahko injekcijska brizga poškodovana, tudi če ne vidite razpok. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Navodila za shranjevanje

- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Po potrebi lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete pri sobni temperaturi do 28 dni, če na primer potujete.

Predstavitev zdravila Idacio napolnjena injekcijska brizga

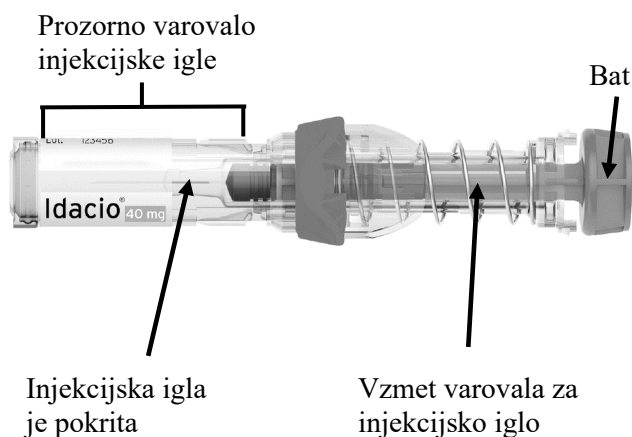
Pred uporabo



Zadnja stran



Po uporabi



1. korak Pripravite se za injiciranje

V vsaki škatli zdravila Idacio napolnjene injekcijske brizge sta dve ali šest injekcijskih brizg.

1.1 Pripravite čisto površino, na primer mizo ali pult, v dobro razsvetljenem prostoru.

1.2 Potrebovali boste tudi (Slika A):

- zloženec, navlažen z alkoholom (priložen v škatli),
- kos vate ali gazo in
- zbiralnik za ostre predmete.

Zbiralnik za ostre predmete odprite, da je pripravljen za uporabo.

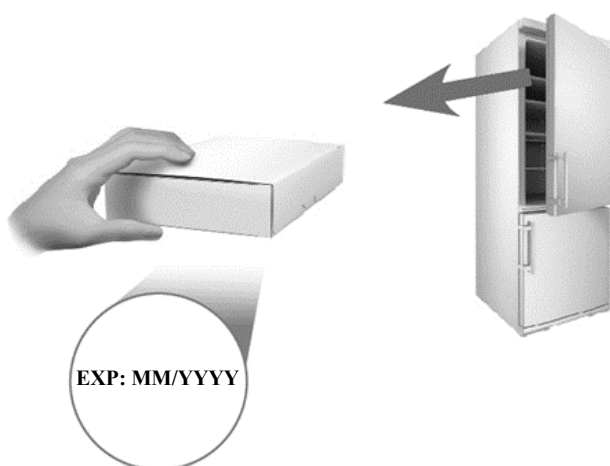


Slika A

1.3 Škatlo vzemite iz hladilnika (Slika B).

1.4 Preverite rok uporabnosti, ki je odtisnjen na stranici škatle (Slika B).

Opozorilo: Zdravila **ne** uporabljajte, če se je rok uporabnosti iztekel.



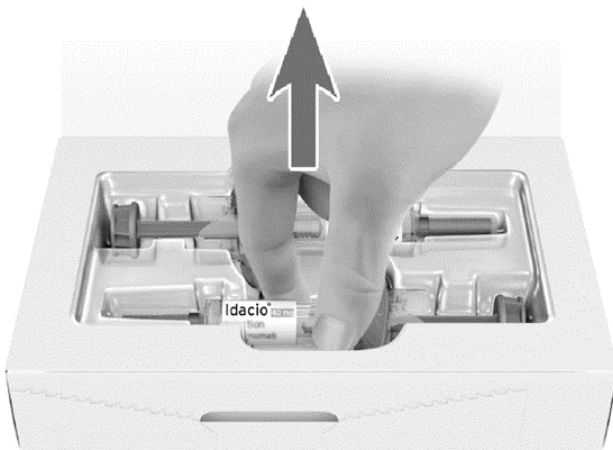
Slika B

1.5 Pozor: Injekcijske brizge **ne smete** prijeti za bat ali pokrovček na injekcijski igli. S tem bi lahko poškodovali injekcijsko brizgo ali aktivirali prozorno varovalo za iglo.

Injekcijsko brizgo vzemite iz originalne ovojnine:

- injekcijsko brizgo primite z dvema prstoma na sredini prozornega varovala za iglo
- injekcijsko brizgo potegnite navzgor iz škatle (Slika C).

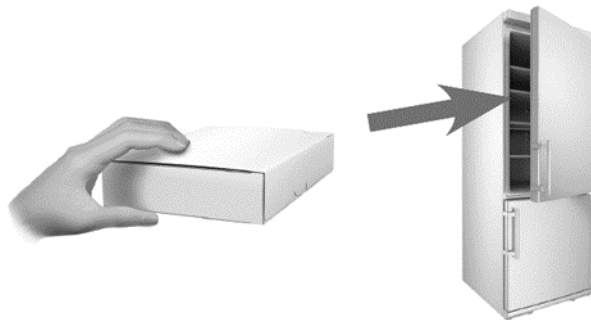
Položite jo na čisto, ravno površino.



Slika C

1.6 Drugo injekcijsko brizgo (druge injekcijske brizge) položite nazaj v hladilnik v originalni ovojnini (Slika D).

Za navodila za shranjevanje neuporabljene injekcijske brizge (neuporabljenih injekcijskih brizg) glejte poglavje Navodila za shranjevanje.



Slika D

1.7 Injekcijsko brizgo pustite na sobni temperaturi 30 minut, da se zdravilo ogreje. Injiciranje mrzlega zdravila je lahko boleče (Slika E).



Slika E

Opozorilo: Injekcijske brizge **ne smete** ogreti na noben drug način, na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na neposredni sončni svetlobi.

Opozorilo: Medtem ko čakate, da se injekcijska brizga ogreje na sobno temperaturo, **ne smete** odstraniti pokrovčka na injekcijski igli.

2. korak Umijte si roke

2.1 Roke si dobro umijte z milom in vodo (Slika F) in jih osušite.

Opozorilo: Roke si morate umiti tudi v primeru uporabe rokavic.

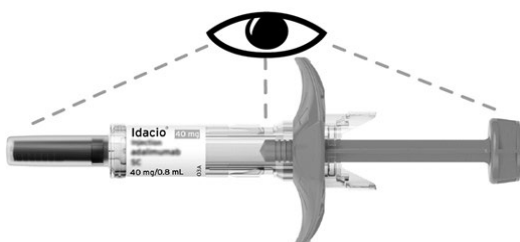


Slika F

3. korak Preglejte injekcijsko brizgo

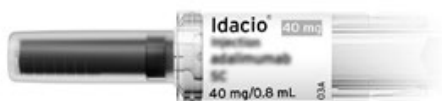
3.1 Injekcijsko brizgo preglejte in preverite, ali:

- je injekcijska brizga, varovalo za injekcijsko iglo ali pokrovček na igli počen ali poškodovan (Slika G).



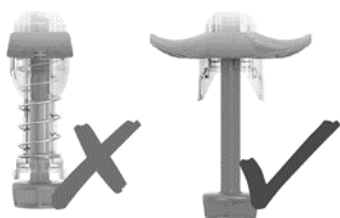
Slika G

- je pokrovček na injekcijski igli trdno pritrjen (Slika H).



Slika H

- vzmet varovala za injekcijsko iglo ni raztegnjena (Slika I).



Slika I

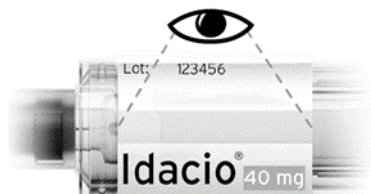
Opozorilo: Injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če je kakor koli poškodovana.

Če je injekcijska brizga poškodovana, jo zavržite v zbiralnik za ostre predmete in se obrnite na svojega zdravstvenega delavca ali farmacevta.

3.2 Preverite, ali:

- je tekočina bistra, brezbarvna in brez delcev (Slika J).

Opozorilo: Injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če tekočina vsebuje delce, je motna ali obarvana ali če vsebuje kosmiče.



Slika J

3.3 Preglejte nalepko in preverite, ali:

- je na injekcijski brizgi ime Idacio (Slika K).
- ali se je rok uporabnosti iztekel (Slika K).



Slika K

Opozorilo: Injekcijske brizge **ne** uporabljajte, če:

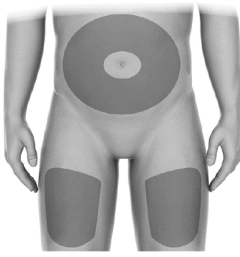
- na injekcijski brizgi ni imena Idacio.
- se je rok uporabnosti iztekel.

V tem primeru injekcijsko brizgo zavržite v zbiralnik za ostre predmete in se obrnite na svojega zdravstvenega delavca ali farmacevta.

4. korak Izberite mesto injiciranja

4.1 Izberite mesto injiciranja (Slika L) na:

- zgornjem delu stegen.
- trebuhu (zdravilo injicirajte vsaj 5 centimetrov stran od popka).



Slika L

4.2 Vsakič izberite drugo mesto (ki je vsaj 2,5 centimetra oddaljeno od prejšnjega), da bi zmanjšali pordelost, draženje in druge težave s kožo.

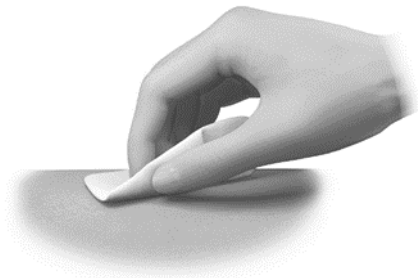
Opozorilo: Zdravila **ne smete** injicirati v predel, ki je boleč (občutljiv), podplut, pordel, otrdel ali ki ima brazgotine ali strije.

Opozorilo: Če imate psoriano, zdravila **ne** injicirajte v lezije ali v predele, ki so pordeli, odebeljeni, privzdignjeni ali se luščijo.

5. korak Očistite mesto injiciranja

5.1 Kožo na mestu injiciranja obrišite z zložencem, prepojenim z alkoholom, da jo očistite (Slika M).

Opozorilo: Na očiščeno mesto injiciranja **ne** pihajte ali se ga dotikajte.



Slika M

6. korak Injicirajte zdravilo

6.1 Odstranite pokrovček na injekcijski igli.

- Injekcijsko brizgo vedno držite za prozorno varovalo za injekcijsko iglo.
- Injekcijsko brizgo držite obrnjeno navzgor in odstranite pokrovček na injekcijski igli (Slika N).



Slika N

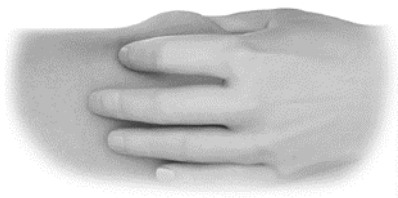
Na konici injekcijske igle so lahko vidne kapljice tekočine.

- Pokrovček z injekcijske igle zavržite.

Opozorilo: Ne dotikajte se igle.

6.2 Naredite kožno gubo

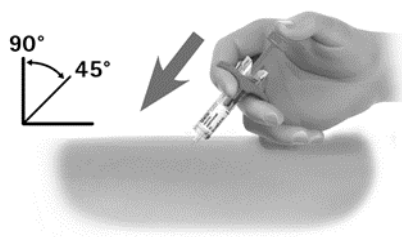
- Injekcijsko brizgo držite tako kot pisalo.
- Z drugo roko nežno uščipnite kožo (brez stiskanja), da bi preprečili injiciranje v mišico (Slika O).



Slika O

6.3 Vstavite injekcijsko iglo

- S kratkim, hitrim gibom potisnite celo injekcijsko iglo v kožo pod kotom od 45° do 90° (Slika P).

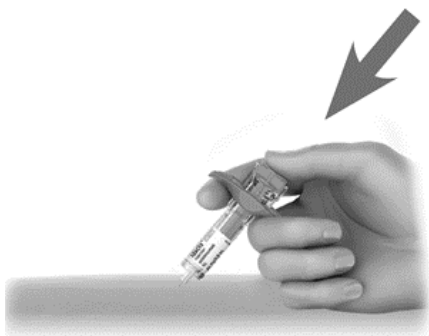


Slika P

- Ko je injekcijska igla vstavljena, izpustite kožno gubo.

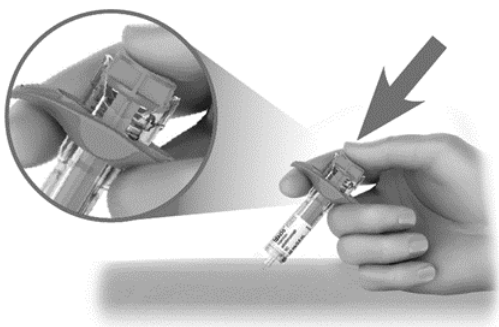
6.4 Injicirajte

- S palcem nežno potisnite bat do konca navzdol (Slika Q).



Slika Q

- Bat potisnite še enkrat, da se prepričate, ali ste injicirali celoten odmerek (Slika R).
- Injekcijsko brizgo držite trdno, ne da bi jo pri tem premikali ali spreminjali kot vboda (Slika R).



Slika R

Ko bat potisnete do konca, **ne** izvlecite injekcijske igle iz kože.

Palec počasi odmaknite od bata.

Tako se bo injekcijska igla pomaknila v prozorno varovalo za iglo, ki jo bo v celoti prekril (Slika S).



Slika S

Opozorilo: Pokličite svojega zdravstvenega delavca ali farmacevta, če:

- niste injicirali celotnega odmerka ali
- če se prozorno varovalo za injekcijsko iglo po injiciranju ne aktivira.

Opozorilo: Če injicirate le del odmerka, **ne smete** ponovno uporabiti injekcijske brizge.

Ne poskušajte dati pokrovčka nazaj na injekcijsko iglo, saj se lahko pri tem z iglo poškodujete.

6.5 Če je na mestu injiciranja kri ali tekočina, nanj nežno pritisnite s kosom vate ali gazo (Slika T).



Slika T

7. korak Zavržite injekcijsko brizgo

7.1 Uporabljeno injekcijsko brizgo takoj zavržite v zbiralnik za ostre predmete (Slika U).



Slika U

Opozorilo: Zbiralnik za ostre predmete shranjujte nedosegljiv otrokom.

Opozorilo: Injekcijske brizge **ne** zavržite med gospodinjske odpadke.

Če nimate zbiralnika za ostre predmete, lahko uporabite koš za gospodinjske odpadke, ki:

- je izdelan iz močne plastike;
- se lahko zapre s tesno prilegajočim pokrovom, ki ga ni mogoče prebosti; tako ostri predmeti ne bodo mogli pasti iz koša,
- stoji pokonci in se med uporabo ne prevrača,
- ne pušča
- je pravilno označen za opozorilo pred nevarnimi odpadki, ki jih vsebuje.

7.2 Ko bo zbiralnik za ostre predmete skoraj poln, ga morate izprazniti v skladu z lokalnimi predpisi o odstranjevanju vsebnikov za ostre predmete.

Uporabljenega vsebnika za ostre predmete **ne** smete reciklirati.

8. korak Zabeležite injiciranje

8.1 Da si boste lažje zapomnili, kdaj in kje injicirati naslednji odmerek zdravila, si beležite datume in uporabljena mesta injiciranja (Slika V).



Slika V

Navodilo za uporabo

Idacio 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 Idacio in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi med zdravljenjem in 4 mesece po vaši (ali otrokovi) zadnji injekciji zdravila Idacio.
- Če imate dodatna vprašanja, se prosimo 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 kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Idacio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Idacio
3. Kako uporabljati zdravilo Idacio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Idacio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. KAJ JE ZDRAVILO IDACIO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Idacio vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na vaš imunski (obrambni) sistem.

Zdravilo Idacio je namenjeno za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni, opisanih spodaj:

- revmatoidni artritis,
- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis.

Učinkovina v zdravilu Idacio, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Idacio zaustavi to aktivnost in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr.

metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Idacio.

Zdravilo Idacio je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da zdravilo Idacio lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Idacio ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Idacio dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno prvič pojavita v otroštvu.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Morda bodo bolniki najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj, bodo bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobili zdravilo Idacio.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Idacio se uporablja pri odraslih za zdravljenje teh bolezni. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Idacio.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Idacio lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

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. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice pri odraslih. Zdravilo Idacio se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo in zdravljenje z UV svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogostejše prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Idacio lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, boste dobili zdravilo Idacio.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Idacio.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj, boste dobili zdravilo Idacio za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Idacio deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje:

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO IDACIO

Ne uporabljajte zdravila Idacio

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (ponavadi okužba povezana z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali 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 kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Idacio se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Idacio ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Idacio posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Idacio se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko bolj resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge nenavadne nalezljive okužbe organizma in sepsa (zastrupitev krvi). Te okužbe so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadar koli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste imeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanja/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli ali ste potovali v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktivno HBV okužbo ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih virusa povzroči reaktivacijo HBV okužbe. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV okužbe lahko smrtno nevarna.

Starejši od 65 let

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Idacio. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Idacio. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Idacio. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki vpliva na izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Idacio. Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepiva

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive ampak oslABLJENE oblike povzročitelja bolezni (bakterije ali viruse), zato se jih v primerih, ko lahko povzročijo okužbo, ne sme dajati med zdravljenjem z zdravilom Idacio. Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če prejimate zdravilo Idacio med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do okoli pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Idacio, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Idacio, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki premagujejo okužbe ali pomagajo zaustaviti krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine ali če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med bolniki (otroci 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, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene krvne celice in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Idacio, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Idacio.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova poškodovana območja na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih oznak ali območij poškodb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vas primerno.

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Idacio povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Idacio opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Idacio ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabljajte 40 mg napolnjene injekcijske brizge ali 40 mg napolnjenega injekcijskega peresnika, če so priporočene ostale jakosti.

Druga zdravila in zdravilo Idacio

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Idacio se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali z nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Idacio ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba in tudi drugih TNF antagonistov in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva, saj temelji na možnosti, da poveča tveganje za okužbo, vključno z resnimi okužbami in ostalimi potencialnimi farmakološkimi interakcijami. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Svetujemo vam, da preprečite nosečnost in uporabljate ustrezno kontracepcijsko zaščito, dokler uporabljate zdravilo Idacio in še 5 mesecev po zadnjem injiciranju zdravila Idacio. Če zanosite, je potrebno obiskati zdravnika.

Zdravilo Idacio 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 Idacio se lahko uporablja med dojenjem.

Če ste prejemali zdravilo Idacio 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 prejemali zdravilo Idacio, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Idacio ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Idacio se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Idacio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO IDACIO

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Idacio se lahko injicira pod kožo (subkutana uporaba). Pri bolnikih, pri katerih se mora uporabiti odmerek manjši od 40 mg lahko uporabimo 40 mg vialo zdravila Idacio.

Priporočen odmerek zdravila Idacio je enak odobreni uporabi, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Idacio nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Idacio dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Idacio ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg zdravila Idacio vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Artritis povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
---	------------------------	----------------------

Luskavica v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Idacio tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.	Če ta odmerek ne deluje dovolj, vam bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
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.	Podatek ni na voljo.
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.	Podatek ni na voljo.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 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 istem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan

		uporabite antiseptično čistilno tekočino.
--	--	---

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 80 mg (kot 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, mu lahko njegov zdravnik odmerek poveča 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 je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko vaš zdravnik 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, vam lahko vaš zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan, dva dni zapored) nato 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 zdravnik 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 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Odrasli	Začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsaka dva tedna, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Idacio morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Idacio. Zdravilo Idacio se lahko daje tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsaka dva tedna	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Idacio se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobnejše informacije kako injicirati zdravilo Idacio so opisane v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Idacio, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Idacio pogosteje, kot bi morali, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in mu razložiti, da ste uporabili večji odmerek od predpisanega. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Idacio

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Idacio 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 Idacio

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Idacio, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

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. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo še 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Idacio.

Nujno morate poiskati zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih znakov alergijske reakcije ali popuščanja srca:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake ali simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem; občutek šibkosti ali utrujenosti; ali kašelj;
- znaki težav z živčevjem kot so mravljinčenje; omrtvelost; dvojni vid ali šibkost rok ali nog;
- znaki kožnega raka kot so bula ali odprta rana, ki se ne zacelijo;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo boleznì krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Naslednji neželeni učinki so bili ugotovljeni med uporabo 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;
- bolečine v mišicah.

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);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju, kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- znaki stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja v prostoru);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (trda oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- 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
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroča nabrekanje prizadetih tkiv);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- neobičajne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak; vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje takšno stanje imenujemo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodbe živčevja);
- 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 napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči 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 (oteklina);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščob v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunske motnje vključno z vnetjem 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);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezen živčevja (kot je vnetje vidnega živca v očeh in sindrom Guillain-Barré, to je stanje, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v steni črevesja);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripo podobnimi simptomi in mehurjastimi izpuščaji);
- edem obraza (otekanje) povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;

- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetnovranci 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, ki se imenuje 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;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina 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;
- avtoprotitelesa prisotna 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 katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite 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 IDACIO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Idacio ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škrtli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

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 potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezni napolnjen injekcijski peresnik zdravila Idacio hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 28 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate napolnjen injekcijski peresnik porabiti v 28 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bil peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno 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 Idacio

- Učinkovina je adalimumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Idacio in vsebina pakiranja

Zdravilo Idacio 40 mg raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot 0,8 ml sterilna, bistra, brezbarvna raztopina s 40 mg adalimumaba.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Idacio vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Idacio. Vsako pakiranje vsebuje 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov z 2 ali 6 alkoholnimi zloženci.

Zdravilo Idacio je na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Avstrija

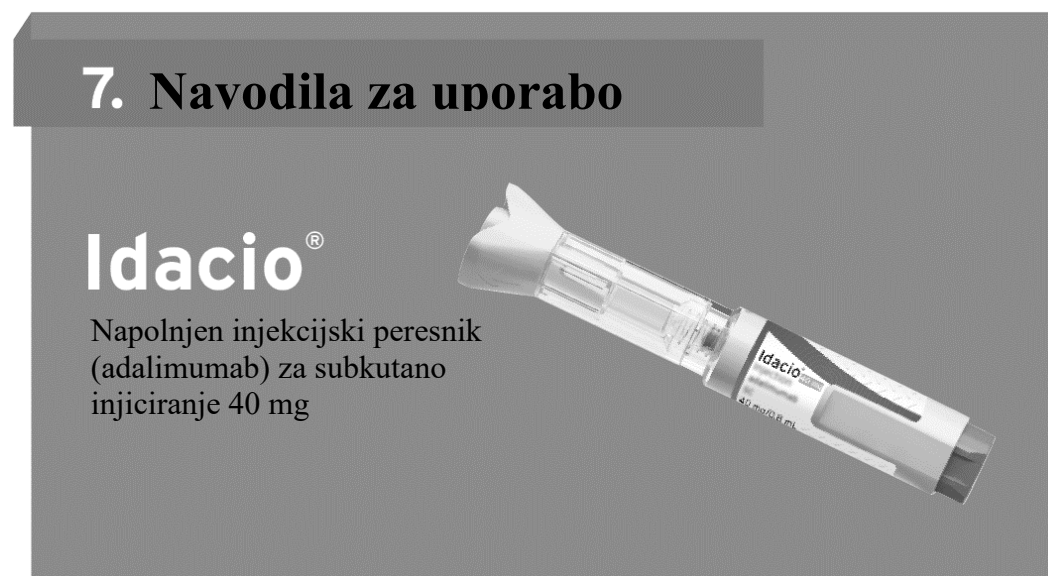
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

7. Navodila za uporabo

Pred injiciranjem zdravila Idacio, bodite prepričani, da ste prebrali, razumeli in sledili tem Navodilom za uporabo. Vaš zdravstveni delavec vam mora pokazati, kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Idacio, preden boste napolnjen injekcijski peresnik prvič uporabili. Posvetujte se s svojim zdravstvenim delavcem, če imate še kakšna vprašanja.



Opomba: slike so namenjene zgolj slikovni ponazoritvi

Pred uporabo zdravila Idacio napolnjen injekcijski peresnik natančno preberite celotno navodilo.

Pomembne informacije

- Zdravilo Idacio napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabljate le, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako pravilno uporabljati napolnjen injekcijski peresnik.
- Zdravilo Idacio je napolnjen injekcijski peresnik, ki je pripravljen za uporabo in omogoča dajanje polnega odmerka adalimumaba.
- Zdravilo vedno injicirajte tako, kot vam je pokazal vaš zdravstveni delavec.
- Otroci, mlajši od 12 let, si zdravila ne smejo injicirati sami, temveč jim ga mora injicirati usposobljena odrasla oseba.
- Zdravilo Idacio napolnjen injekcijski peresnik shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Ne dajajte prstov v režo na prozornem varovalu za injekcijsko iglo.
- Zdravila Idacio napolnjen injekcijski peresnik **ne** uporabljajte, če je bil injekcijski peresnik zamrznjen ali dlje časa izpostavljen neposredni sončni svetlobi.
- Če imate dodatna vprašanja ali pomisleke, se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem.

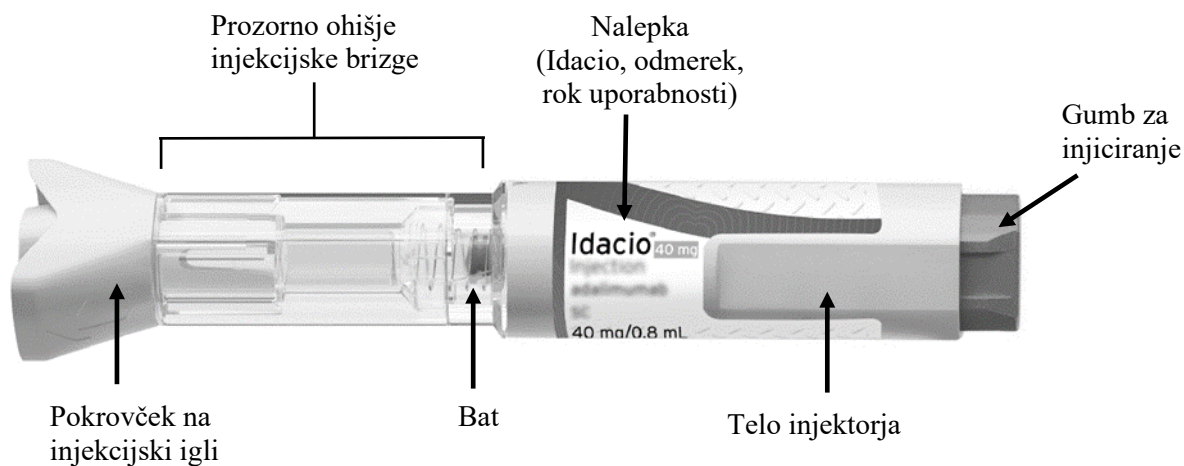
Navodila za shranjevanje

- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Po potrebi lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik shranjujete pri sobni temperaturi do

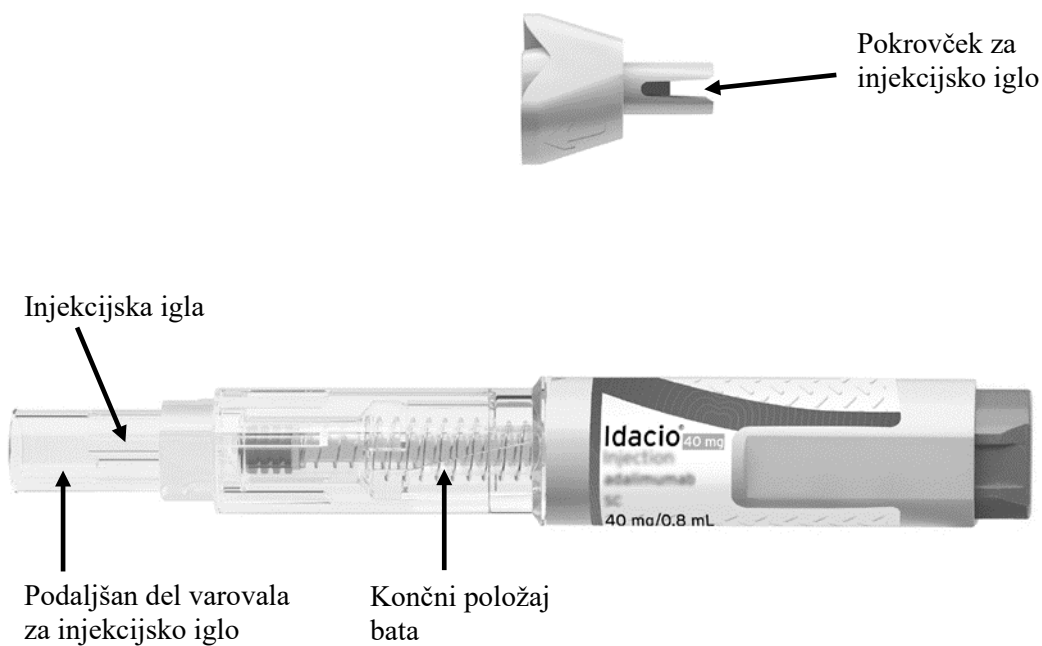
28 dni, če na primer potujete.

Predstavitev napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Idacio

Pred uporabo



Po uporabi



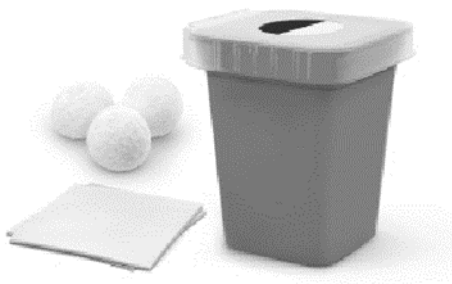
1. korak Pripravite se za injiciranje

V vsaki škatli zdravila Idacio napolnjen injekcijski peresnik sta dva ali šest injekcijskih peresnikov.

1.1 Pripravite čisto površino, na primer mizo ali pult, v dobro razsvetljenem prostoru.

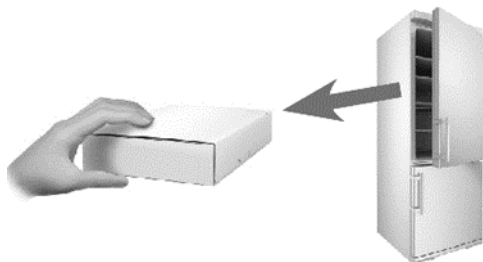
1.2 Potrebovali boste tudi (Slika A):

- zloženec, navlažen z alkoholom (priložen v škatli),
- kos vate ali gazo in
- zbiralnik za ostre predmete.



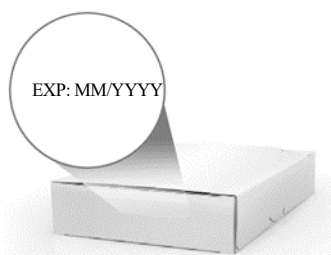
Slika A

1.3 Škatlo vzemite iz hladilnika (Slika B).



Slika B

1.4 Preverite rok uporabnosti, ki je odtisnjen na strani škatle (Slika C).

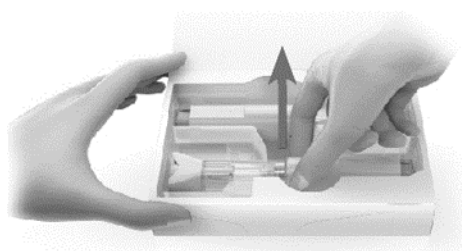


Slika C

Opozorilo: Zdravila **ne** uporabljajte, če se je rok uporabnosti iztekel.

1.5 Napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz originalne ovojnine:

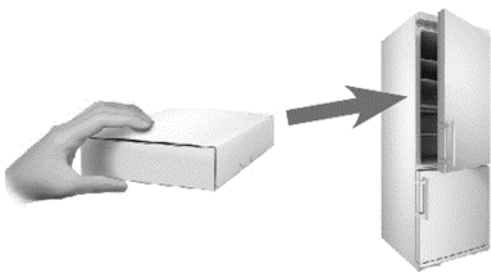
- z dvema prstoma primite del z nalepko
- injekcijski peresnik potegnite navzgor iz škatle (Slika D).



Slika D

Položite ga na čisto, ravno površino.

1.6 Drug injekcijski peresnik (druge injekcijske peresnike) položite nazaj v hladilnik v originalni obojnini (Slika E).



Slika E

Za navodila za shranjevanje neuporabljenega injekcijskega peresnika (neuporabljenih injekcijskih peresnikov) glejte poglavje Navodila za shranjevanje.

1.7 Injekcijski peresnik pustite na sobni temperaturi vsaj 30 minut, da se zdravilo ogreje (Slika F).



Slika F

Injiciranje mrzlega zdravila je lahko boleče.

Opozorilo: Injekcijskega peresnika **ne smete** ogreti na noben drug način, na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na neposredni sončni svetlobi.

Opozorilo: Medtem ko čakate, da se injekcijski peresnik ogreje na sobno temperaturo, **ne smete** odstraniti pokrovčka na injekcijski igli.

2. korak Umijte si roke

2.1 Roke si dobro umijte z milom in vodo (Slika G) in jih osušite.

Opozorilo: Roke si morate umiti tudi v primeru uporabe rokavic.

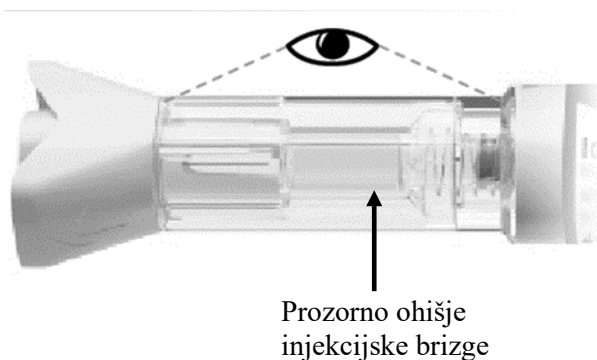


Slika G

3. korak Preglejte injekcijski peresnik

3.1 Injekcijski peresnik pregledajte in preverite, ali:

- je tekočina bistra, brezbarvna in brez delcev (Slika H).
- je steklena injekcijska brizga nepoškodovana (Slika H).



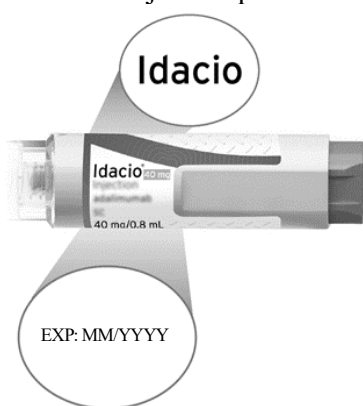
Slika H

Opozorilo: Injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte, če so v tekočini prisotni delci ali kosmiči ali če je tekočina motna, obarvana oziroma če je kakor koli spremenjena.

Če je injekcijski peresnik poškodovan, ga zavržite v zbiralnik za ostre predmete in se obrnite na svojega zdravstvenega delavca ali farmacevta.

3.2 Preverite nalepko, ali:

- je na injekcijskem peresniku ime Idacio (Slika I).
- ali se je rok uporabnosti iztekel (Slika I).



Slika I

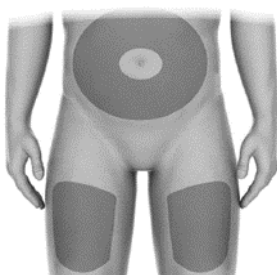
Opozorilo: Injekcijskega peresnika **ne** uporabljajte, če na injekcijskem peresniku ni imena Idacio in/ali če se je rok uporabnosti iztekel.

V tem primeru injekcijski peresnik zavržite v zbiralnik za ostre predmete in se obrnite na svojega zdravstvenega delavca ali farmacevta.

4. korak Izberite mesto injiciranja

4.1 Izberite mesto injiciranja (Slika J) na:

- zgornjem delu stegen,
- trebuhu (zdravilo injicirajte vsaj 5 centimetrov stran od popka).



Slika J

4.2 Vsakič izberite drugo mesto (ki je vsaj 2,5 centimetra oddaljeno od prejšnjega), da bi zmanjšali pordelost, draženje in druge težave s kožo.

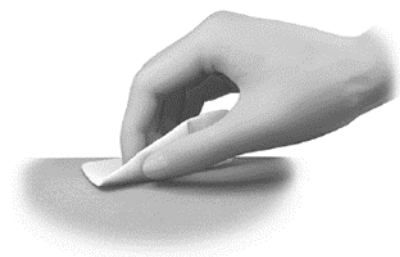
Opozorilo: Zdravila **ne smete** injicirati v predel, ki je boleč (občutljiv), podplut, pordel, otrdel ali ki ima brazgotine ali strije.

Opozorilo: Če imate psoriazo, zdravila **ne** injicirajte v lezije ali v predele, ki so pordeli, odebeljeni, privzdignjeni ali se luščijo.

5. korak Očistite mesto injiciranja

5.1 Kožo na mestu injiciranja obrišite z zložencem, prepojenim z alkoholom, da jo očistite. (Slika K).

Opozorilo: Na očiščeno mesto injiciranja **ne** pihajte ali se ga dotikajte.



Slika K

6. korak Injicirajte zdravilo

6.1 Odstranite pokrovček na injekcijski igli.

- Napolnjen injekcijski peresnik držite obrnjen navzgor in odstranite pokrovček na injekcijski igli (Slika L).



Slika L

Na konici injekcijske igle so lahko vidne kapljice tekočine.

- Pokrovček z injekcijske igle zavržite.

Opozorilo: Pokrovčka **ne** vrtite.

Opozorilo: Pokrovčka **ne** natikajte ponovno na napolnjen injekcijski peresnik.

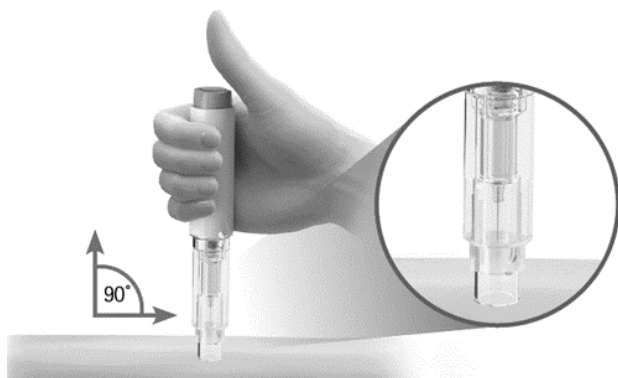
6.2 Primate injekcijski peresnik

- Napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da vidite prozorno ohišje injekcijske brizge.
- Palec držite nad (**brez** dotikanja) rumenim gumbom za injiciranje (Slika M).



Slika M

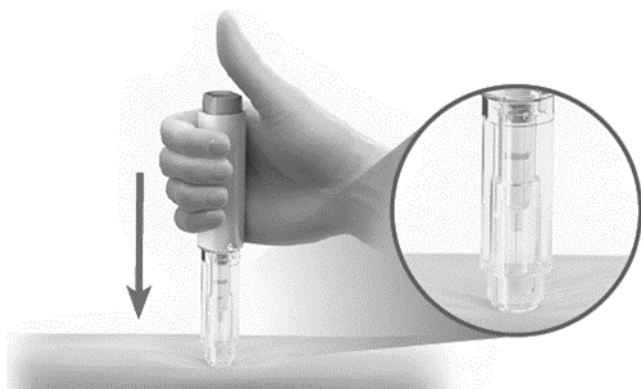
- Napolnjen injekcijski peresnik postavite na kožo pod kotom 90° (Slika N).



Slika N

Pred injiciranjem

- Napolnjen injekcijski peresnik močno pritisnite na kožo in ga držite, da se varovalo popolnoma spusti.
- S tem boste odklenili gumb za injiciranje (Slika O).



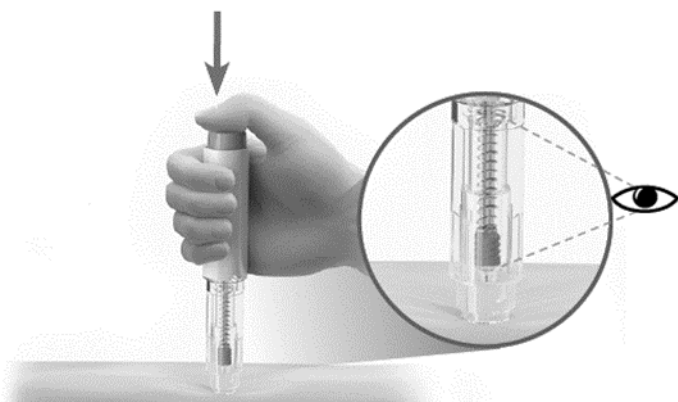
Slika O

Pred injiciranjem

6.3 Injiciranje

- Pritisnite na gumb za injiciranje (Slika P). Slišali boste glasen klik, kar pomeni, da se je injiciranje začelo.
- Napolnjen injekcijski peresnik močno DRŽITE še naprej.

- OPAZUJTE bat, da se prepičate, ali se je pomaknil do konca (Slika P).

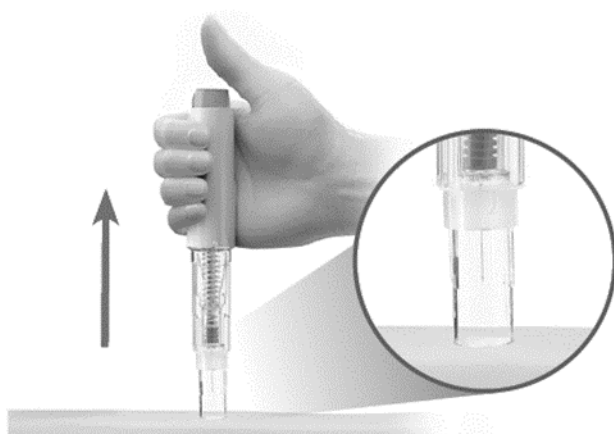


Slika P

Po injiciranju

Opozorilo: Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** odmikajte od kože, dokler se ni bat premaknil do konca navzdol in je bila vsa tekočina injicirana.

- Ko se je bat premaknil do konca in se je prenehal premikati, držite injekcijski peresnik na mestu še 5 sekund.
- Injekcijski peresnik odmaknite od kože (Slika Q).
Varovalo se bo spustilo navzdol in ostalo na mestu, da se ne bi poškodovali z iglo (Slika Q).



Slika Q

Opozorilo: V primeru težav pokličite vašega zdravstvenega delavca ali farmacevta.

6.4 Če je na mestu injiciranja kri ali tekočina, nanj nežno pritisknite s kosom vate ali gazo (Slika R).



Slika R

7. korak Zavržite injekcijski peresnik

7.1 Uporabljen injekcijski peresnik takoj po uporabi zavržite v zbiralnik za ostre predmete (Slika S).



Slika S

Opozorilo: Zbiralnik za ostre predmete shranjujte nedosegljiv otrokom.

Opozorilo: Napolnjen injekcijski peresnik **ne** zavržite med gospodinjske odpadke.

Če nimate zbiralnika za ostre predmete, lahko uporabite koš za gospodinjske odpadke, ki:

- je izdelan iz močne plastike,
- se lahko zapre s tesno prilegajočim pokrovom, ki ga ni mogoče prebosti; tako ostri predmeti ne bodo mogli pasti iz koša,
- stoji pokonci in se med uporabo ne prevrača,
- ne pušča,
- je pravilno označen za opozorilo pred nevarnimi odpadki, ki jih vsebuje.

7.2 Ko bo zbiralnik za ostre predmete skoraj poln, ga morate izprazniti v skladu z lokalnimi predpisi o odstranjevanju vsebnikov za ostre predmete.

Uporabljenega vsebnika za ostre predmete **ne smete** reciklirati.

8. korak Zabeležite injiciranje

8.1 Da si boste lažje zapomnili, kdaj in kje injicirati naslednji odmerek zdravila, si beležite datume in uporabljena mesta injiciranja (Slika T).



Slika T

Navodilo za uporabo

Idacio 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo adalimumab

Natančno preberite navodilo, preden vaš otrok začne uporabljati to zdravilo, ker vsebuje 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 vaš otrok prejme zdravilo Idacio in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi (ali jo naj ima pri sebi vaš otrok), med zdravljenjem in 4 mesece po vaši (ali otrokovi) zadnji injekciji zdravila Idacio.
- 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 opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte zdravniku ali farmacevtu. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Idacio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Idacio
3. Kako uporabljati zdravilo Idacio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Idacio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. KAJ JE ZDRAVILO IDACIO IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Idacio vsebuje učinkovino adalimumab, ki deluje na vaš imunski (obrambni) sistem.

Zdravilo Idacio je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:

- poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis, povezan z entezitisom
- luskavica (psoriza) v plakih pri pediatričnih bolnikih
- hidradenitis suppurativa pri mladostnikih
- Crohnova bolezen pri pediatrični populaciji
- ulcerozni kolitis pri pediatričnih populaciji
- uveitis pri pediatrični populaciji

Učinkovina v zdravilu Idacio, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče v telesu.

Tarča adalimumaba je druga beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF α), ki je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF α zdravilo Idacio zaustavi to aktivnost in zmanjša vnetje pri teh boleznih.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni sklepov, ki se običajno prvič pojavita v otroštvu.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa in artritisa, povezanega z entezitisom. Morda bo vaš otrok najprej dobil druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobil zdravilo Idacio.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih zdravila, ki se nanašajo na kožo in zdravljenje z UV svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je dolgotrajna in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Idacio lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj delovala, boste dobili zdravilo Idacio.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Idacio je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih, starih 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok dobil zdravilo Idacio za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa. Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov svoje bolezni prejel zdravilo Idacio.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Idacio deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Zdravilo Idacio se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BO VAŠ OTROK UPORABIL ZDRAVILO IDACIO

Ne uporabljajte zdravila Idacio

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno s tuberkulozo, sepsa (zastrupitev krvi) ali drugo oportunistično okužbo (ponavadi okužba povezana z oslabljenim imunskim sistemom). Pomembno je, da zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali 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 kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Idacio se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če vaš otrok doživi alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Idacio ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Idacio posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Idacio se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko bolj resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge nenavadne okužbe organizma in sepsa (zastrupitev krvi). Te okužbe so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok doživi simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Tuberkuloza (TB)

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na otrokovi opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kdaj imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok imel preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Potovanja/ponavljajoče se okužbe

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok živel ali je potoval v predele, kjer so pogoste glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če je vaš otrok imel v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

Virus hepatitisa B

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktivno HBV okužbo ali če mislite, da bi se lahko nalezil HBV. Zdravnik vašega otroka mora vašega otroka testirati na HBV. Adalimumab lahko pri nosilcih virusa povzroči reaktivacijo HBV okužbe. V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

Simptomi okužbe

- Pomembno je, da poveste zdravniku, če vaš otrok dobi znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, povejte svojemu zdravniku, da jemlje zdravilo Idacio. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Idacio.

Demielinizirajoča bolezen

- Če vaš otrok ima ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki vpliva na izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobiva zdravilo Idacio. Zdravniku takoj povejte, če je vaš otrok dobil simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenje

- Določena cepiva lahko vsebujejo žive ampak oslABLJENE oblike povzročitelja bolezni (bakterije ali viruse), zato se jih v primerih, ko lahko povzročijo okužbo ne sme dajati med zdravljenjem z zdravilom Idacio. Preden vaš otrok opravi kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Če je mogoče, je za otroke priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Idacio opravijo vsa načrtovana cepljenja za njihovo starost. Če ste prejeli zdravilo Idacio med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Idacio, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Srčno popuščanje

- Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca. Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Idacio, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja pri vašem otroku. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. On se bo odločil, ali lahko vaš otrok dobiva zdravilo Idacio.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se mu pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvari ali je zelo bled, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje prekine.

Rak

- Med bolniki (otroci 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, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene krvne celice in kostni mozeg). Če vaš otrok uporablja zdravilo Idacio, se mu lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Idacio.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vašemu otroku med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova poškodovana območja na koži, ali če se spremeni videz obstoječih oznak ali območij poškodb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF α , so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF α za vašega otroka primerno.
- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Idacio povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Idacio

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Idacio se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali z nekaterimi imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), kortikosteroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Idacio vaš otrok ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Kombinacija adalimumaba in drugih TNF antagonistov in anakinre ali abatacepta ni priporočljiva, saj obstaja možnost povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in ostalimi potencialnimi farmakološkimi interakcijami. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če menite, da bi lahko bil vaš otrok noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Za vašega otroka je priporočljivo, da ne zanosi in uporablja ustrezno kontracepcijsko zaščito, dokler uporablja zdravilo Idacio in še 5 mesecev po zadnjem injiciranju zdravila Idacio. Če vaš otrok zanosi, mora obiskati zdravnika.

Zdravilo Idacio 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 Idacio se lahko uporablja med dojenjem.

Če je vaš otrok prejemal zdravilo Idacio 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 Idacio, preden bo dojenček prejel katero koli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Idacio ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Idacio se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Idacio vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO IDACIO

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi glede navodil ali imate kakšna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik lahko predpiše vašemu otroku drugo jakost zdravila Idacio, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Zdravilo Idacio se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Za uporabo sta na voljo tudi 40 mg napolnjena injekcijska brizga in 40 mg napolnjen injekcijski peresnik.

Priporočen odmerek zdravila Idacio je enak odobreni uporabi, kot je prikazano v spodnji preglednici.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Artritis povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Podatek ni na voljo.
---	------------------------	----------------------

Pediatrična luskavica v plakih

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	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.	Podatek ni na voljo.
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.	Podatek ni na voljo.

Hidradenitis suppurativa

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Mladostniki s hidradenitis suppurativa stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden kasneje.	Če ta odmerek ne bo deloval dovolj dobro, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Pediatrična Crohnova bolezen

Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 80 mg (kot 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 odmerek poveča 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 je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka 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.
--	---	--

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Pediatrični uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto se uporablja?	Opombe
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Otrokov zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Otrokov zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom

		zdravljenja z običajnim odmerkom. Priporoča se kombinirana uporaba zdravila Idacio z metotreksatom.
--	--	--

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Idacio se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobnejše informacije kako injicirati zdravilo Idacio so opisane v poglavju 7 “Navodila za uporabo”.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Idacio, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate večjo količino tekočine zdravila Idacio ali če injicirate zdravilo Idacio pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povejte, da je vaš otrok dobil večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Idacio, kot bi morali

Če pomotoma injicirate manjši odmerek zdravila Idacio, ali če zdravilo Idacio injicirate manj pogosto, kot vam je naročil otrokov zdravnik, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povejte, da je otrok dobil manjši odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Idacio

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Idacio, mu morate odmerek zdravila Idacio injicirati, takoj ko se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku, če ne bi pozabili odmerka.

Če je vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Idacio

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Idacio, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Simptomi vašega otroka se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

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. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo še 4 mesece ali več po zadnji injekciji zdravila Idacio.

Nujno morate poiskati zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih znakov alergijske reakcije ali popuščanja srca:

- hud izpuščaj, koprivnico;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake ali simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem; občutek šibkosti ali utrujenosti ali kašelj;
- znaki težav z živčevjem kot so mravljinčenje; omrtvelost; dvojni vid ali šibkost rok ali nog;

- znaki kožnega raka kot so bula ali odprta rana, ki se ne zacelijo;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Naslednji neželeni učinki so bili ugotovljeni med uporabo 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;
- bolečine v mišicah.

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);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- znaki stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek vrtenja v prostoru);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematoma (trda oteklina s strjeno krvjo);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- 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;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (kopičenje tekočine v telesu, ki povzroča nabrekanje prizadetih tkiv);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- neobičajne okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak, vključno z rakom, ki zajame limfni sistem (limfom) in melanom (vrsta kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje takšno stanje imenujemo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodbe živčevja);
- 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 napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči 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 (oteklina);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščob v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (imunske motnje vključno z vnetjem 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);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;

- bolezni živčevja (kot je vnetje vidnega živca v očeh in sindrom Guillain-Barré, to je stanje ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (luknja v steni črevesja);
- hepatitis (vnetje jeter);
- reaktivacija okužbe s hepatitisom B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (življenjsko ogrožajoča reakcija z gripo podobnimi simptomi in mehurjastimi izpuščaji);
- edem obraza (otekanje) povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (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, ki se imenuje 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;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina 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;
- avtoprotitelesa prisotna 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 katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite 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 IDACIO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/ škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko zdravilo Idacio hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za največ 28 dni - zagotovite, da bo zaščiteno pred svetlobo.

Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate vialo porabiti v 28 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo kasneje vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila viala vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno 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 Idacio

- Učinkovina je adalimumab. Ena viala vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, manitol, natrijev klorid, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Idacio in vsebina pakiranja

Zdravilo Idacio 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo je na voljo kot 0,8 ml sterilna, bistra, brezbarvna raztopina s 40 mg adalimumaba.

Idacio 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje za pediatrično uporabo je na voljo v stekleni viali. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo (0,8 ml sterilne raztopine), 1 sterilno injekcijsko brizgo, 1 sterilno iglo, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

Zdravilo Idacio je lahko na voljo kot viala, napolnjena injekcijska brizga in napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Nemčija

Proizvajalec

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Avstrija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

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

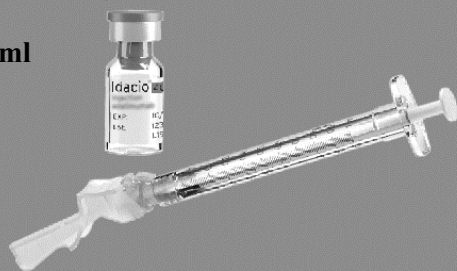
7. NAVODILA ZA UPORABO

Pred injiciranjem zdravila Idacio, bodite prepričani, da ste prebrali, razumeli in sledili tem Navodilom za uporabo. Vaš zdravstveni delavec vam mora pokazati kako pravilno pripraviti in injicirati zdravilo Idacio preden boste komplet z vialo prvič uporabili. Posvetujte se s svojim zdravstvenim delavcem, če imate še kakšna vprašanja.

7. Navodila za uporabo

Idacio[®] komplet z vialo

Pripomočki za enkratno uporabo in viala (adalimumab) za subkutano injiciranje
40 mg/0,8 ml



Opomba: Slike so namenjene zgolj slikovni ponazoritvi

Pred uporabo zdravila Idacio komplet z vialo natančno preberite celotno navodilo.

Pomembne informacije

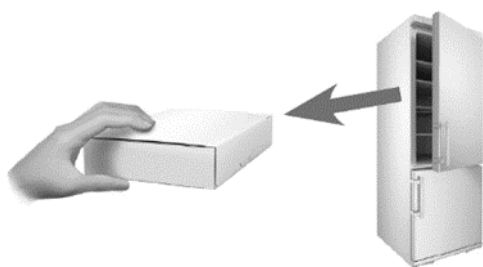
- Zdravilo Idacio komplet z vialo lahko uporabljate le, če vas je zdravstveni delavec naučil, kako ga pravilno uporabljati.
- Zdravilo Idacio komplet z vialo je namenjen le enkratni uporabi.
- Otroci si zdravila ne smejo injicirati sami, temveč jim ga mora injicirati usposobljena odrasla oseba.
- Pripomočke zdravila Idacio komplet z vialo in zbiralnik za ostre predmete shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Injekcijske brizge in vialo **ne** pretresajte, saj ju lahko s tem poškodujete.
- Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete pomoč, se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem.

Navodila za shranjevanje

- Zdravilo Idacio komplet z vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo Idacio komplet z vialo shranjujte v hladilniku pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.
- Po potrebi lahko zdravilo Idacio komplet z vialo shranjujete pri sobni temperaturi do 28 dni, če na primer potujete.

1. Korak Pripravite pripomočke in preverite ali so nepoškodovani

1.1 Komplet z vialo vzemite iz hladilnika.



1.2 Komplet z vialo pustite na sobni temperaturi 30 minut, da se zdravilo ogreje. Injiciranje mrzlega zdravila je lahko boleče.



Opozorilo: Kompleta **ne smete** ogreti na noben drug način, na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na neposredni sončni svetlobi.

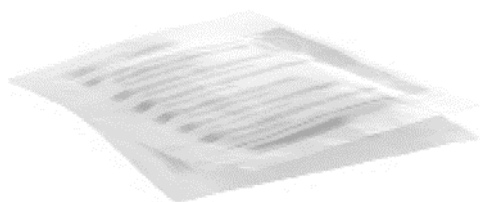
1.3 Komplet odprite, vzemite ven vse pripomočke ter jih položite na čisto, suho, ravno površino. Pripomočke pregledajte in preverite, ali sta ovojnina in vsebina nepoškodovani.



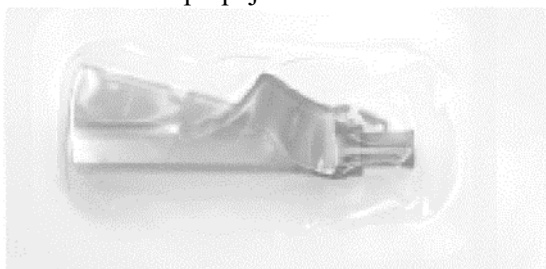
Viala



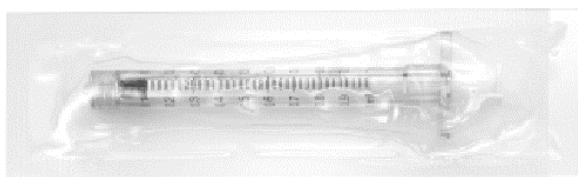
Nastavek za vialo



Zloženec prepojen z alkoholom



Injekcijska igla



Injekcijska brizga

Opozorilo: Če so pripomočki poškodovani, jih **ne smete** uporabljati.

1.4 Potrebovali boste tudi naslednje pripomočke, ki niso priloženi v kompletu:

- Čist kos vate ali gazo ter
- zbiralnik za ostre predmete (glejte poglavje 7.2).

Zbiralnik za ostre predmete odprite, da je pripravljen za uporabo.



1.5 Preverite datume in mesta injiciranja, ki ste si jih zabeležili, da boste lahko določili mesto za naslednje injiciranje.



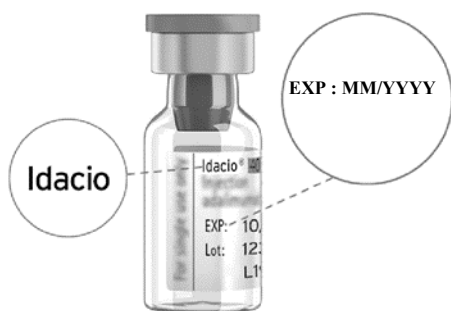
2. korak Pripravite vialo

2.1 Roke si dobro umijte z milom in vodo in jih dobro osušite.



Opozorilo: Roke si morate umiti tudi v primeru uporabe rokavic.

2.2 Preglejte nalepko in preverite, ali je na njej ime Idacio in če je rok uporabnosti že pretekel.



Opozorilo: Vialo **ne** uporabljajte, če:

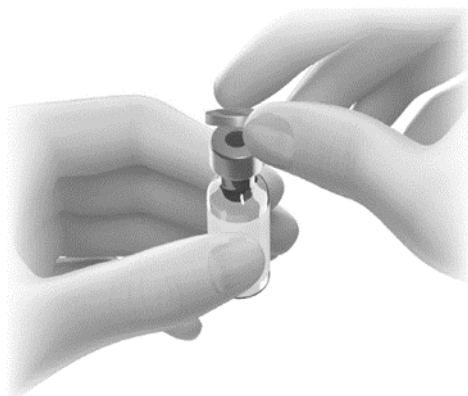
- Na nalepki ni imena Idacio.
- Se je rok uporabnosti iztekel.

2.3 Preglejte tekočino in preverite, ali je: bistra, brezbarvna in brez delcev.

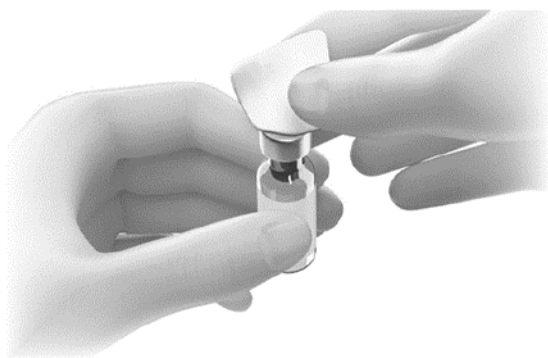


Opozorilo: Vialo **ne** uporabljajte, če je tekočina motna ali obarvana ali če vsebuje delce ali kosmiče.

2.4 Nežno odstranite rumen pokrovček z vialo.

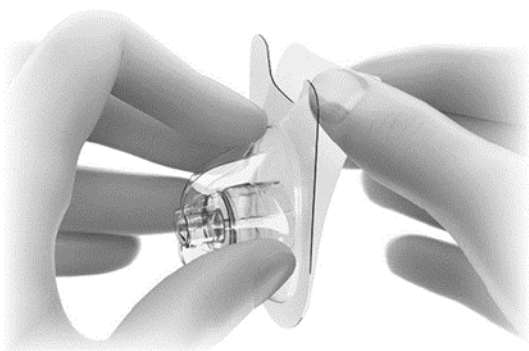


2.5 Očistite površino pod pokrovčkom z zložencem, prepojenim z alkoholom, ki ga nato zavržete.



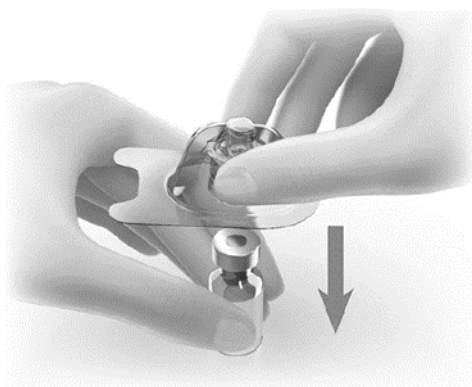
Opozorilo: Ko ste zgornji del viala očistili, se ga **ne smete** več dotikati.

2.6 Z ovojnine nastavka za vialo odstranite papir, ne da bi nastavek vzeli iz ovojnine.

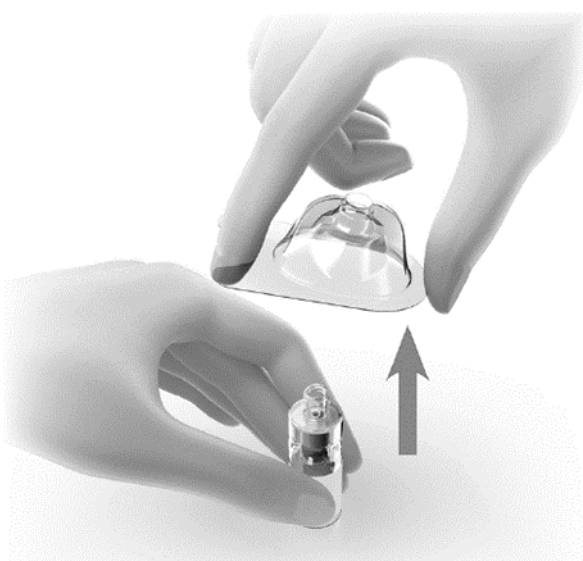


Opozorilo: Nastavka za vialo se **ne** dotikajte.

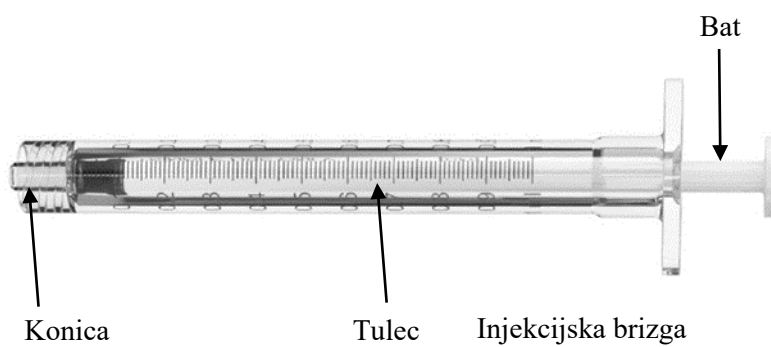
2.7 Nastavek za vialo potisnite na vialo, ne da bi ga pri tem vzeli iz ovojnine, da se nanj pritrdi.



2.8 Primite vialo in snemite ovojnino. Ovojnino držite na robu, da se nastavek ne bi snel iz viala.



3. korak Pripravite injekcijsko brizgo



3.1 Odprite ovojnino injekcijske brizge in brizgo primite za tulec.



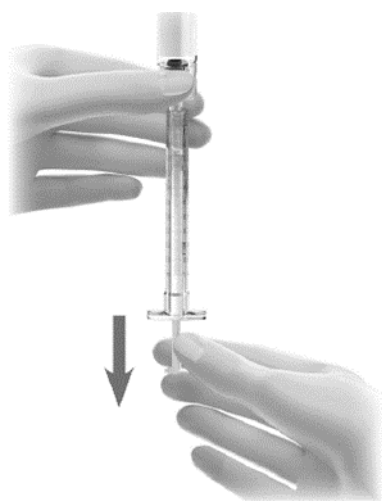
Opozorilo: Ne dotikajte se konice injekcijske brizge.

3.2 Primite nastavek za vialo, vanj vstavite konico injekcijske brizge in jo privijte, da se pritrdi.



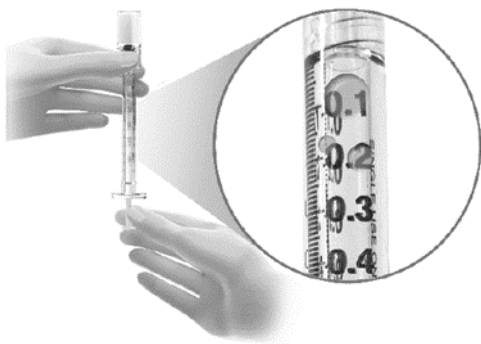
3.3 Vialo obrnite na glavo, tako da gleda navzdol skupaj s pritrjeno injekcijsko brizgo.

3.4 Vialo in injekcijsko brizgo držite navpično in počasi potegnite bat ter brizgo napolnite s predpisanim odmerkom.



Opozorilo: Če je bat popolnoma izvlečen, zavržite injekcijsko brizgo. Injekcijske brizge **ne smete** ponovno vstaviti. Uporabite nov komplet.

3.5 Bat počasi potisnite do konca, da potisnete zdravilo nazaj v vialo. S tem odstranite zrak ali zračne mehurčke.

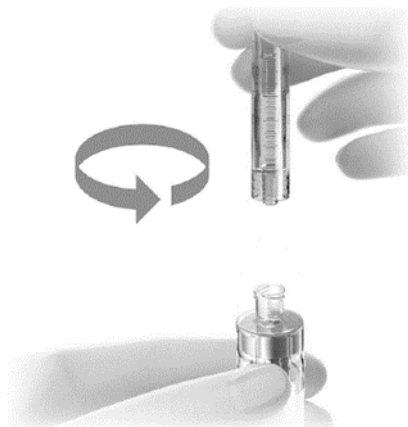


Bat ponovno počasi izvlecite, dokler ne dobite pravega odmerka, ter nato prenehajte.

Če v konici injekcijske brizge še vedno vidite zrak ali zračne mehurčke, ta korak ponovite, dokler jih ne odstranite. Brizge ne stresajte.

Opozorilo: Če je v injekcijski brizgi večja količina zraka, je **ne smete** uporabiti.

3.6 Vialo in injekcijsko brizgo obrnite, trdno primite nastavek za vialo in injekcijsko brizgo odvijte iz nastavka.

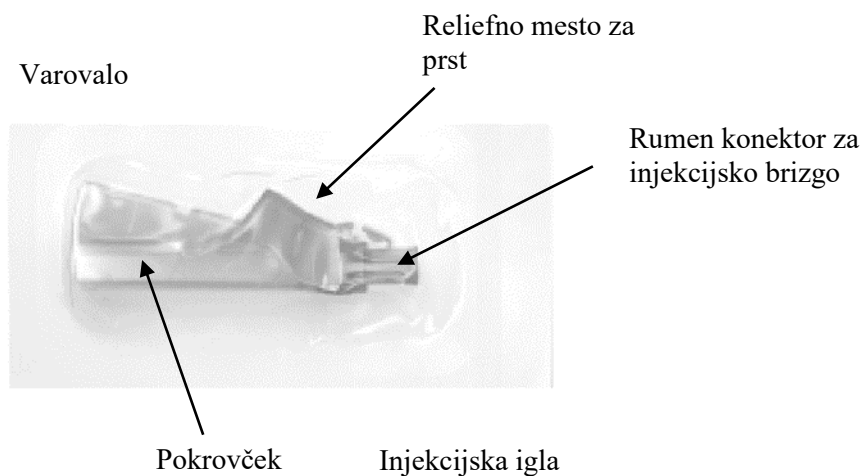


3.7 Injekcijsko brizgo položite na čisto, ravno površino.

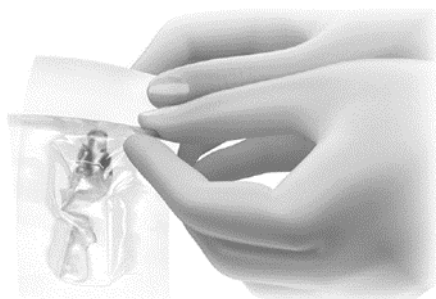
Opozorilo: Ne dotikajte se konice injekcijske brizge.

Opozorilo: Viale **ne** zavržite.

4. korak Pripravite injekcijsko iglo



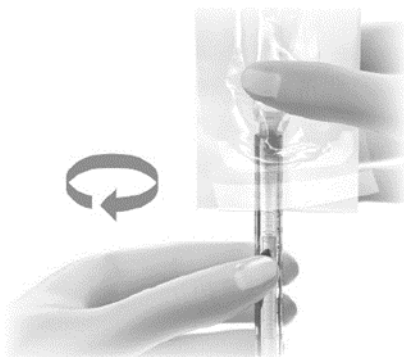
4.1 Odprite ovojnino in jo odstranite iz rumenega konektorja za injekcijsko brizgo.



Opozorilo: Injekcijske igle **ne** vzemite iz ovojnine.

Opozorilo: Ne dotikajte se rumenega konektorja.

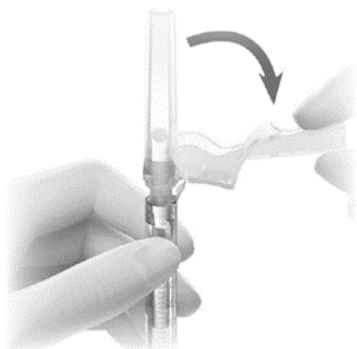
4.2 Konico injekcijske brizge vstavite v rumen konektor in jo privijte.



4.3 Odstranite ovojnino z injekcijske igle.

Opozorilo: Ne odstranite prozornega pokrovčka na igli.

4.4 Potegnite roza varovalo za injekcijsko iglo proti injekcijski brizgi.



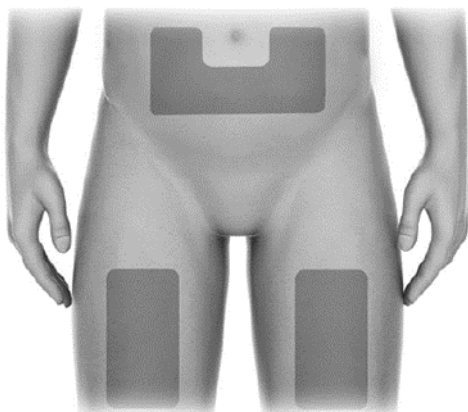
Opozorilo: Roza varovala za injekcijsko iglo **ne** odstranite iz rumenega konektorja.

4.5 Injekcijsko brizgo položite na čisto, ravno površino.

5. korak Pripravite injekcijo

5.1 Izberite mesto injiciranja na:

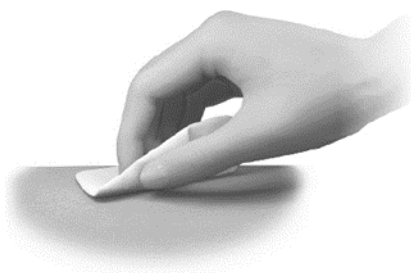
- zgornjem delu stegen
- ali
- spodnjem delu trebuha (zdravilo injicirajte vsaj 5 centimetrov stran od popka).



Vsakič izberite drugo mesto (ki je vsaj 2,5 centimetra oddaljeno od prejšnjega), da bi zmanjšali pordelost, draženje in druge težave s kožo.

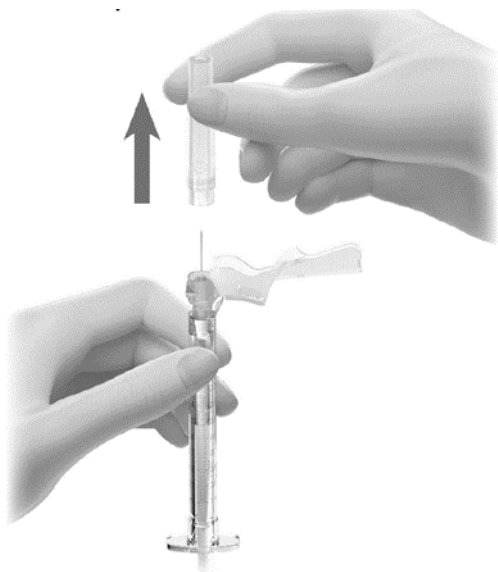
Opozorilo: Zdravila **ne smete** injicirati v predel, ki je boleč (občutljiv), podplut, pordel, otrdel ali ki ima brazgotine ali strije.

5.2 Kožo na mestu injiciranja obrišite z zložencem, prepojenim z alkoholom, in ga zavržite.



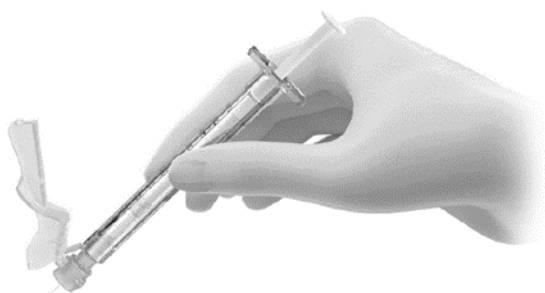
Opozorilo: Na očiščeno mesto injiciranja **ne** pihajte ali se ga dotikajte.

5.3 Odstranite prozoren pokrovček na injekcijski igli in ga zavržite.



Opozorilo: Pokrovčka **ne** poskušajte ponovno namestiti na injekcijsko iglo.

5.4 Injekcijsko iglo držite kot svinčnik, pri čemer je roza varovalo za injekcijsko iglo obrnjeno navzgor.



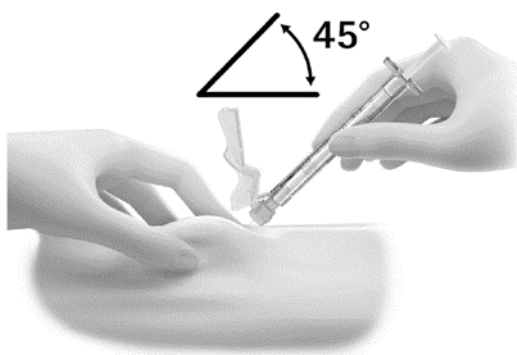
6. korak Injiciranje

6.1 Z drugo roko nežno naredite kožno gubo in jo držite.



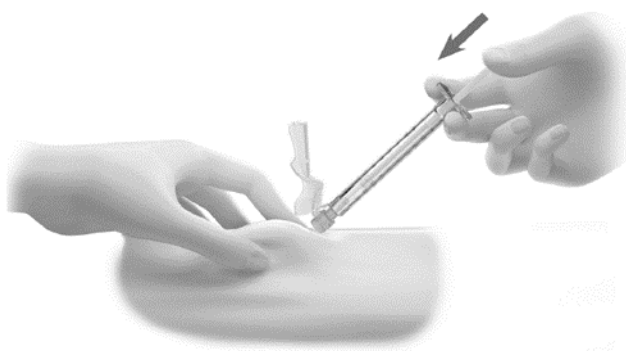
Opozorilo: Ne dotikajte se mesta, kamor nameravate injicirati zdravilo.

6.2 S kratkim, hitrim gibom potisnite injekcijsko iglo v kožo pod kotom 45°.



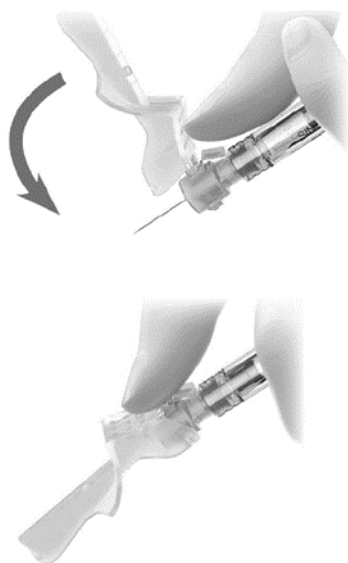
Opomba: Z vajo boste ugotovili, kakšen kot (od 45° do 90°) je najudobnejši za vas in otroka.

6.3 Nežno potisnite bel bat do konca navzdol, dokler se injekcijska brizga ne izprazni.



6.4 Injekcijsko iglo izvlecite iz kože pod istim kotom, kot ste jo vstavili. Nato spustite kožno gubo.

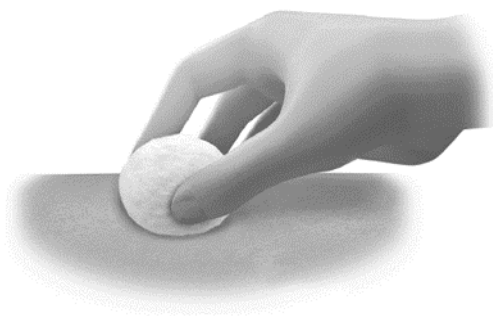
6.5 Palec položite na ustrezno reliefno mesto in potisnite varovalo naprej čez injekcijsko iglo, dokler ne slišite ali vidite, da je pravilno nameščeno.



6.6 Injekcijska igla je sedaj pokrita in varna. Sedaj jo lahko zavržete v zbiralnik za ostre predmete.

Opozorilo: Če niste injicirali celotnega odmerka, pokličite svojega zdravstvenega delavca.

6.7 Če je na mestu injiciranja kri ali tekočina, nanj za 10 sekund nežno pritisnite s kosom vate ali gazo.



Opozorilo: Mesta injiciranja **ne** drgnite.

7. korak Zabeležite injiciranje in zavržite pripomočke

7.1 Po zaključenem injiciranju zabeležite podatke o:

- mestu injiciranja,
- datumu,
- kakršnih koli težavah,
- serijsko številko (na nalepki na viali).



7.2 Uporabljeno injekcijsko brizgo z zaščiteno injekcijsko iglo in vialo s pritrjenim nastavkom zavržite v zbiralnik za ostre predmete.



Opozorilo: Zbiralnik za ostre predmete shranjujte nedosegljiv otrokom.

Opozorilo: Neuporabljenega zdravila **ne** shranjujte.

Opozorilo: Injekcijske brizge **ne** zavržete med gospodinjske odpadke.

Če nimate zbiralnika za ostre predmete, lahko uporabite koš za gospodinjske odpadke, ki:

- je izdelan iz močne plastike,
- se lahko zapre s tesno prilegajočim pokrovom, ki ga ni mogoče prebosti; tako ostri predmeti ne bodo mogli pasti iz koša,
- stoji pokonci in se med uporabo ne prevrača,
- ne pušča,
- je pravilno označen za opozorilo pred nevarnimi odpadki, ki jih vsebuje.

7.3 Ko bo zbiralnik za ostre predmete skoraj poln, ga morate izprazniti v skladu z lokalnimi predpisi o odstranjevanju vsebnikov za ostre predmete.

Opozorilo: Uporabljenega vsebnika za ostre predmete **ne smete** reciklirati.