PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 20,0 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
bistra do opalescentna, brezbarvna do bledo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Imraldi 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 dobivali metotreksata.

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

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da 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 Imraldi je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo

ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Psoriatični artritis

Zdravilo Imraldi je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki 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 Imraldi 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 Imraldi 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 fototerapijo.

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri pediatričnih 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 Imraldi mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Imraldi indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Imraldi, morajo dobiti Opozorilno kartico za bolnika.

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

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

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

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

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

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden, koristi zvečanje 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.

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 Imraldi 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.

Psoriaza

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

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je

160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Imraldi bolnik dnevno 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 Imraldi 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).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi 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 Imraldi, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Imraldi 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 Imraldi 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Imraldi 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.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi 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 Imraldi 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Imraldi 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, se zdravljenja ne sme nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Imraldi 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 Imraldi so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Imraldi 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 Imraldi.

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo adalimumaba pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

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

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Artritis, povezan z entezitisom

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

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

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

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 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 Imraldi, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

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

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

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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5 Odmerjanje zdravila Imraldi 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 2. teden (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 Imraldi, 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 zdravila Imraldi pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Imraldi je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih 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.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumaba 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).

Način uporabe

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

Za bolnike sta na voljo 40 mg napolnjena injekcijska brizga in napolnjen injekcijski peresnik za apliciranje polnega 40 mg odmerka.

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

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi 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 oslabelih bolnikih.

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

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

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Imraldi razmisliti tudi pri bolnikih z več 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 Imraldi ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšnih okužb pri uporabnikih antagonistov TNF niso konsistentno prepoznavali, 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi, 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 Imraldi prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (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-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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 antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom

(začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z 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 črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

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

Pred zdravljenjem z zdravilom Imraldi in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih s 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 Imraldi 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 Imraldi.

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 opažali 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 Imraldi uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Imraldi 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 Imraldi prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 DMARD (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 Imraldi 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 učinkom:

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 20 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi/napolnjenem injekcijskem peresniku. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Kombinacija zdravila Imraldi in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Imraldi in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 Imraldi.

Nosečnost

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

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

interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

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

Ker adalimumab zavira TNFα, 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 še 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 adalimumab 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 Imraldi ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Imraldi 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 vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. 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, ki je prejemala adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

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.

Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

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

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženim 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe 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	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 dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)] karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalciemija, 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)], 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)],

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		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, navzea in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, 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[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna reakcija[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom, podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	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, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri podaljšanih študijah brez placeba
[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, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo 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 preskušanjem 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, psoriazo, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, *in* 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene 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 pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi 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 protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3.441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V 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 ≥ 3 × ULN (Upper Limit 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 × ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 × ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

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

V kontroliranem preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x 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 tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Imraldi 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 IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali 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 poliartikularnim 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 TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro 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 placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do 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 zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s 40 mg adalimumaba 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 preskušanjih, 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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	-	-	-	-	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, danega vsak drugi teden.
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, adalimumab *v primerjavi s* placebom
- Ne pride v poštev

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 na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

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

V študijah revmatoidnega artritisa I-IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično 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 hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

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

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 < 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 (TSS – Total Sharp Score) 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 modificirane celotne 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 ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksat
[b] 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.
[c] na podlagi analize rangov
[d] zožitev sklepne špranje

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

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

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali 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/metotreksata, 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/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (FACIT – *Functional assessment of chronic illness therapy*), 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)

40 mg adalimumaba vsak drugi teden so 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 (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa] 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. Slepljenemu 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 placebom - študija I
Zmanjšanje znakov in simptomov

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

***,** Statistično 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) SF36 in ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* – Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost zdravila adalimumab so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom 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 zdravilom adalimumab v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo 40 mg adalimumaba vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA I (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] je bila 6,4 pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 6,5 pri bolnikih na placebu), 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 nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejemali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA I 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] 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 odprtih podaljšanih študijah se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Značilno 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 (PCS – *Physical Component Score*) 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.

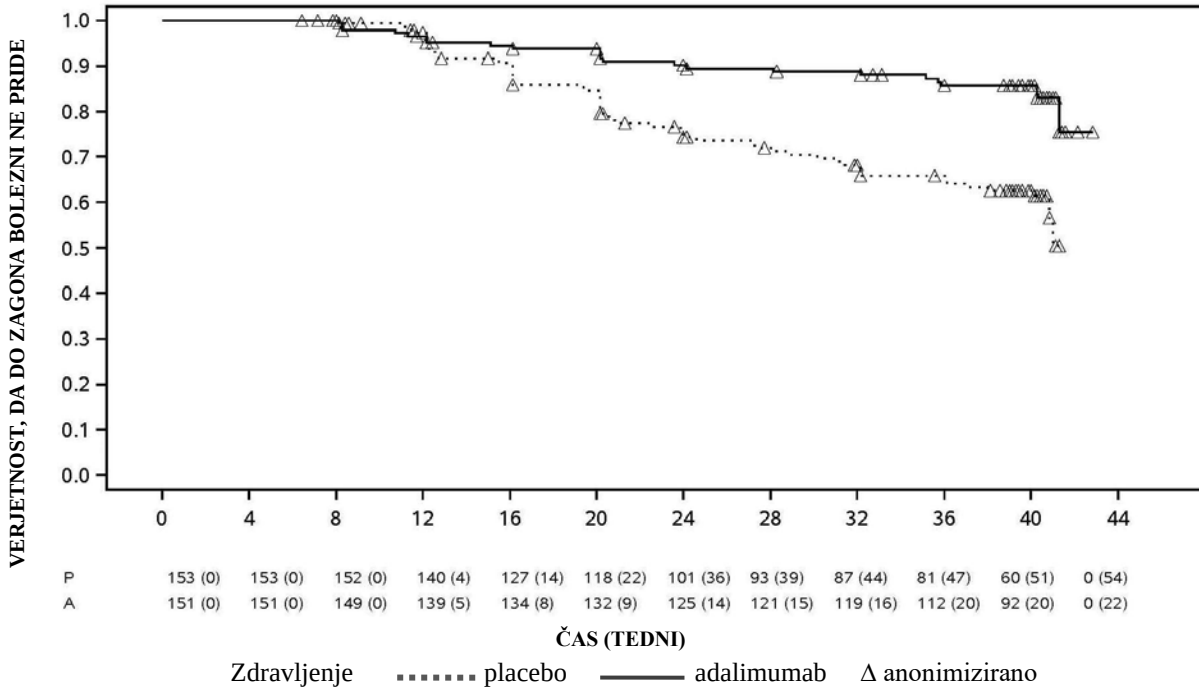
<u>Študija nr-axSpA II</u>

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali zdravilo 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 prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z zdravilom adalimumab 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali zdravilo 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 ≥ 2,1 pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali zdravilo adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = placebo (število preiskovancev s tveganjem (zagon bolezni)); A = adalimumab (število preiskovancev s tveganjem (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 zdravilom adalimumab, 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 prejemali zdravilo adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14
Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa **Odziv v 68. tednu**	**Placebo** **N = 153**	**Adalimumab** **N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen
[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 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 zdravilom adalimumab in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo 40 mg adalimumaba 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 adalimumaba 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 %***	-	-
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	-	-

*** p < 0,001 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
* p < 0,05 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
- 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 (mTSS – *modified Total Sharp Score*), 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 ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 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 s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi 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 psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, 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 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 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 psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejemali 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 (%)	**40 mg adalimumaba vsak drugi 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 (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi 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 prejemalo 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 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim 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 psoriazo v plakih in psoriazo 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 prejemali adalimumab, dosegel PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 psoriazo 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 psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) ter 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 Odprta**
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109**	**Placebo N = 108**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80**
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za 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 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali 40 mg adalimumaba 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali 40 mg adalimumaba vsak teden. Povprečen čas izpostavljenosti v vsej populaciji za zdravljenje z adalimumabom je bil 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 prejemali adalimumab, dosegel klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 s 40 mg adalimumaba vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala 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 z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology life quality index*), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication*), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (*Short Form Health Survey*) 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	**40 mg adalimumaba vsak drugi teden N = 70**	**40 mg adalimumaba 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 vsak teden 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 prejemali neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 %, v 96. tednu pa 65,1 %. Pri daljšem zdravljenju s 40 mg adalimumaba na teden 96 tednov ni bilo novih varnostnih ugotovitev.

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 40 mg adalimumaba enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do 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 prejemalo 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 antagoniste 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 ≥ 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 ≥ 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 črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 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 prejemali 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 absolutno 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 prejemali 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 placebu 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 črevesa (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom 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 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 (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 placebu (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 (meseci)	RT[a]	IZ 95 % za RT[a]	Vrednost p[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

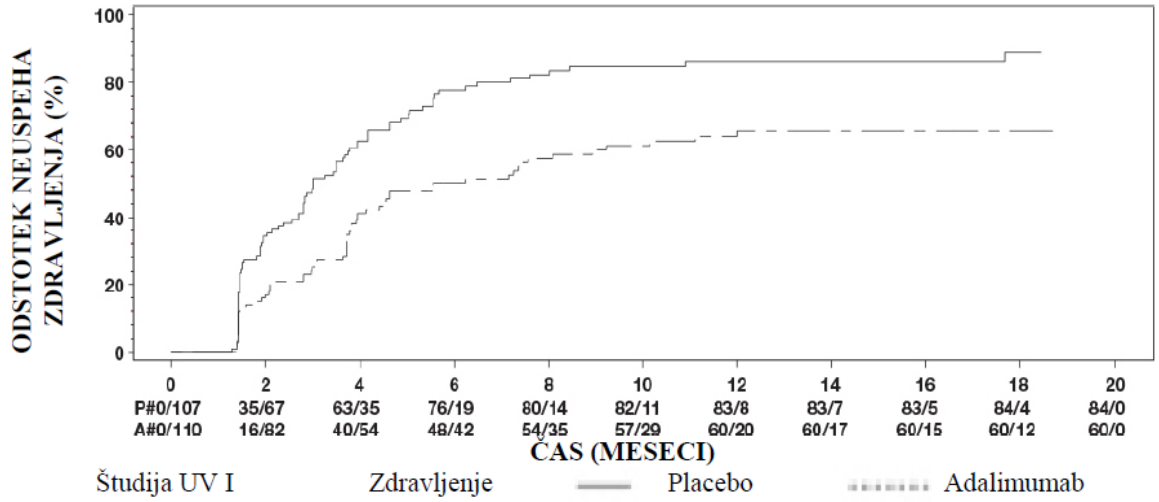
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem

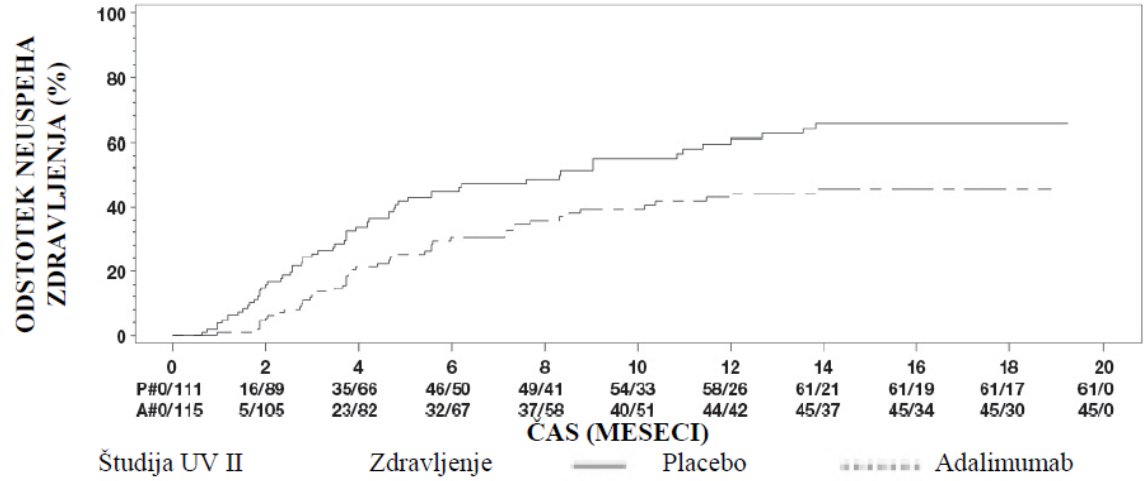
[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica preiskovancev s tveganjem je imela dogodek.

Slika 2

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





Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem); A# = adalimumab (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem).

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 številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 46 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 ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku ≤ 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 % očeh 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 lahko pride do razvoja protiteles 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 (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (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
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

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

Preglednica 26
Odzivi Paed ACR 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum / **Faza**	**MTX**		**Brez MTX**	
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Paed 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 »Paed 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»Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 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 samim. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab 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 poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv Paed ACR 30 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 (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali 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/m^2 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 prejemali 24 mg/m^2 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 prejemala adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala 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 prejemali 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 Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 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 prejemali adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1-0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27
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 zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolniki, 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 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD), definirano kot vrednost indeksa PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) > 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	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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 prejemali 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 prejemali 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 zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo 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 $\geq$ 2 točki in $\geq$ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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 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 prejemali adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak 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 prejemanje 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 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 prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

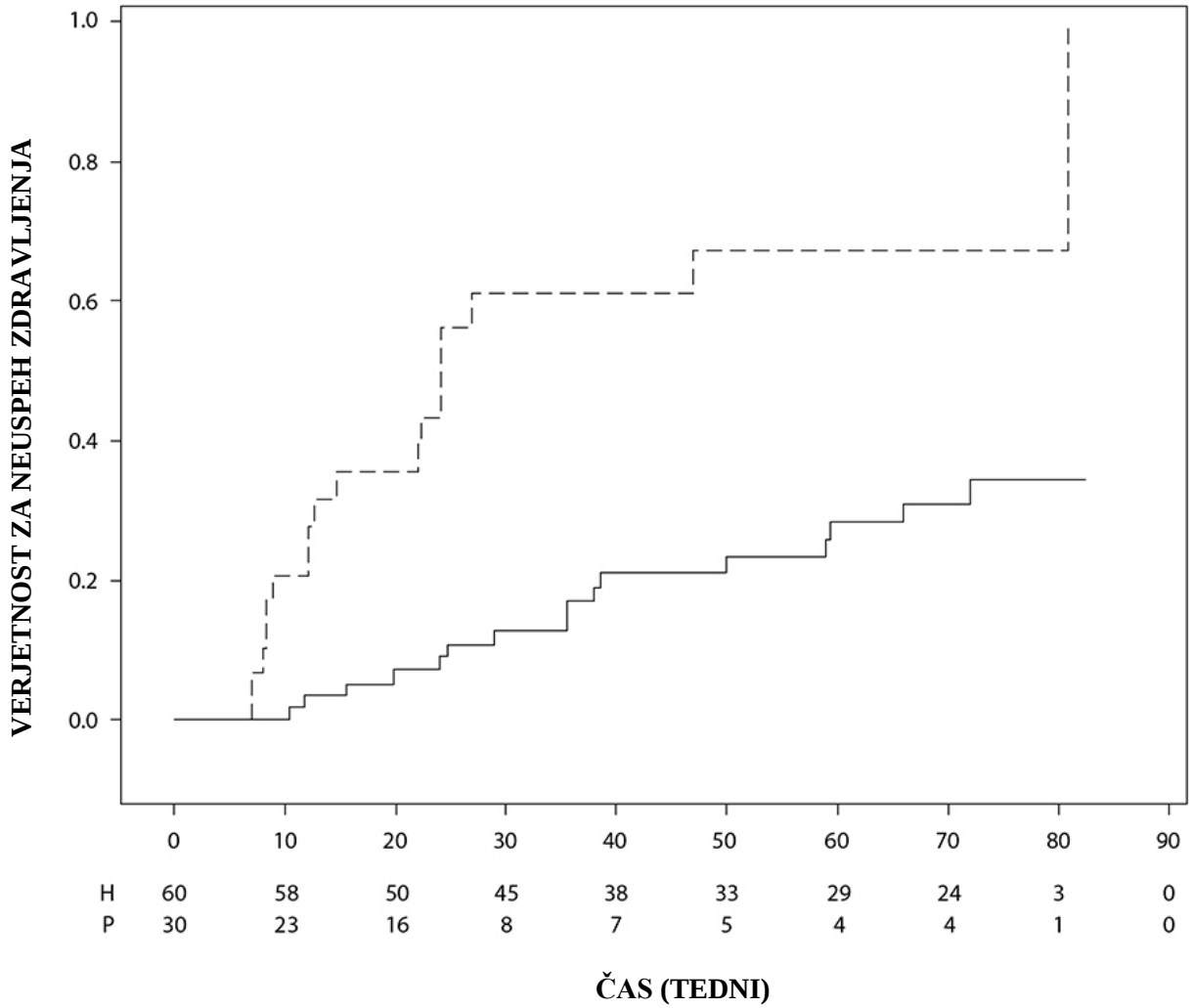
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, 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.

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



Opomba: P = placebo (število preiskovancev s tveganjem); H = adalimumab (število preiskovancev s tveganjem).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

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

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

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

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

Po dajanju 24 mg/m^2 (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 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 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 (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 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 adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 μg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 μg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 μg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 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 ± 5,6 μg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 μg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli z režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečne najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 μg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 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 povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z 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 ≥ 40 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 odzivom PedACR (American College of Rheumatology Pediatric). 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).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v 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 protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodavskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
histidin
histidinijev klorid monohidrat
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

42 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Imraldi se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 28 dni. Injekcijska brizga ali injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 28 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo, batom iz gume (klorobutilne), steblom bata, zaščitnim ohišjem in prirobnico za bolnikovo uporabo.

Pakiranja po:
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 2 alkoholnima zložencema
- 2 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 4 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, za bolnikovo uporabo. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz stekla tipa I in opremljena z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo in batom iz gume (klorobutilne).

Pakiranja po:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik z 2 alkoholnima zložencema
- 2 napolnjena injekcijska peresnika, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, vsak z 1 alkoholnim zložencem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft

Nizozemska

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

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. avgust 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 29. april 2022

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

Imraldi 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 20,0 mg sorbitola.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra do opalescentna, brezbarvna do bledo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Imraldi je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 fototerapijo.

Hidradenitis suppurativa (HS) pri mladostnikih

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri pediatričnih 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 Imraldi mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Imraldi indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Imraldi, morajo dobiti Opozorilno kartico za bolnika.

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

Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi 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 Imraldi pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Imraldi se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Artritis, povezan z entezitisom

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

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

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

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 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 Imraldi, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

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

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

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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5 Odmerjanje zdravila Imraldi 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 2. teden (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 Imraldi, 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 zdravila Imraldi pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumaba 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).

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo Imraldi pri teh populacijah bolnikov še ni bilo preskušeno, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

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

Za bolnike sta na voljo tudi 40 mg napolnjen injekcijski peresnik in 40 mg napolnjena injekcijska brizga za apliciranje polnega 40 mg odmerka.

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

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi 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 oslabelih bolnikih.

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

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

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Imraldi razmisliti tudi pri bolnikih z več 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 Imraldi ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšnih okužb pri uporabnikih antagonistov TNF niso konsistentno prepoznavali, 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 Imraldi 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.

<u>Reaktivacija hepatitisa B</u>

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 Imraldi 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 Imraldi, 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 Imraldi prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (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-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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 antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z 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 črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

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

Pred zdravljenjem z zdravilom Imraldi in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih s 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 Imraldi 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 Imraldi.

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 opažali 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 Imraldi uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Imraldi 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 Imraldi prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 DMARD (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 Imraldi 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 učinkom:

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 20 mg sorbitola v eni viali. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Kombinacija zdravila Imraldi in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Imraldi in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 Imraldi.

Nosečnost

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

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

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

Ker adalimumab zavira TNFα, 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 še 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 adalimumab 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 Imraldi ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Imraldi 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 vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. 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, ki je prejemala adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

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.

Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

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

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženim 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe 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	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom),

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*		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 Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalciemija, 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)], 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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
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, navzea in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, 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[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	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
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, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri podaljšanih študijah brez placeba
[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, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo 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 preskušanjem 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, psoriazo, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, *in* 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene 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 pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi 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 hepatosplenič nem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

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

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 × ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 × ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

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

V kontroliranem preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x 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 tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Imraldi 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 IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali 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 poliartikularnim 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 TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro 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 placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do 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 zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot

9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s 40 mg adalimumaba 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 preskušanjih, 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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	-	-	-	-	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, danega vsak drugi teden.
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, adalimumab *v primerjavi s* placebom
- Ne pride v poštev.

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 na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

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

V študijah revmatoidnega artritisa I-IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično 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 hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

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

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 < 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 (TSS – Total Sharp Score) 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 modificirane celotne 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 ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksat
[b] 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.
[c] na podlagi analize rangov
[d] zožitev sklepne špranje

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

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

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

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

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

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali 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/metotreksata, 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/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (FACIT – *Functional assessment of chronic illness therapy*), 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.

Psoriaza v plakih pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter PASI ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi 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 psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, 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 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 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 psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejemali 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 (%)	**40 mg adalimumaba vsak drugi 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 13
Študija pri psoriazi II (CHAMPION) - rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi 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 prejemalo 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 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim 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 psoriazo v plakih in psoriazo 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 prejemali adalimumab, dosegel PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 psoriazo 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 psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) ter 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 Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za 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 prejemali 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali 40 mg adalimumaba 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali 40 mg adalimumaba vsak teden. Povprečen čas izpostavljenosti v vsej populaciji za zdravljenje z adalimumabom je bil 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 prejemali adalimumab, dosegel klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 s 40 mg adalimumaba vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala 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 z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology life quality index*), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication*), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (*Short Form Health Survey*) 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 na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	40 mg adalimumaba vsak drugi teden N = 70	40 mg adalimumaba 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 vsak teden 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 prejemali neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 %, v 96. tednu pa 65,1 %. Pri daljšem zdravljenju s 40 mg adalimumaba na teden 96 tednov ni bilo novih varnostnih ugotovitev.

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 40 mg adalimumaba enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do 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 prejemalo 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 17.

Preglednica 17
Indukcija klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			**Študija pri Crohnovi bolezni II: bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	Placebo **N = 74**	**Adalimumab 80/40 mg** **N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg** **N = 76**	**Placebo** **N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg** **N = 159**
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so 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 antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 18. 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 18
Vzdrževanje klinične remisije in odziva
(odstotek bolnikov)

	Placebo	**40 mg adalimumaba vsak drugi teden**	**40 mg adalimumaba vsak teden**
26. teden	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov ≥ 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 ≥ 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 črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom 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 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 (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 19). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (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 (meseci)	RT[a]	IZ 95 % za RT[a]	Vrednost p[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

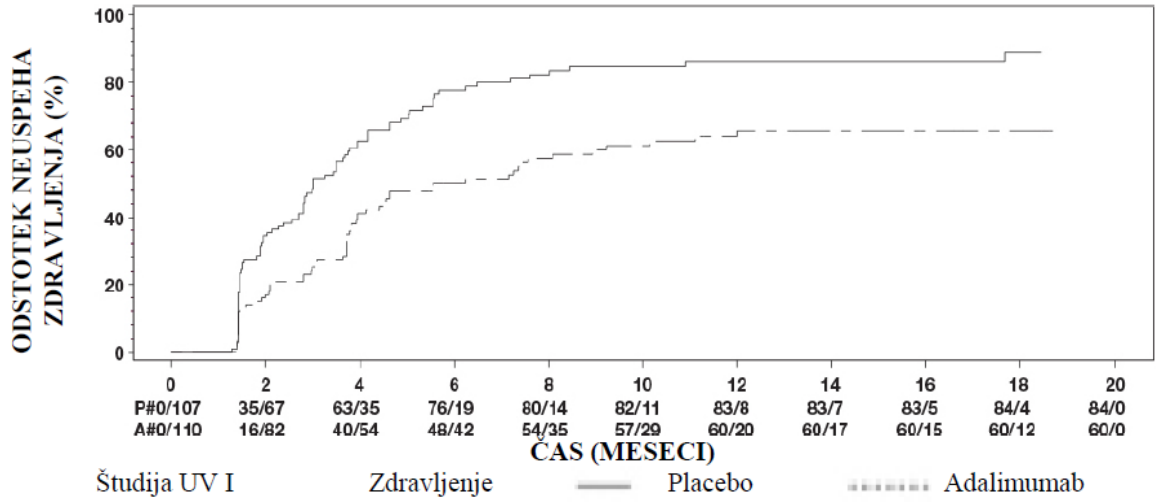
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem

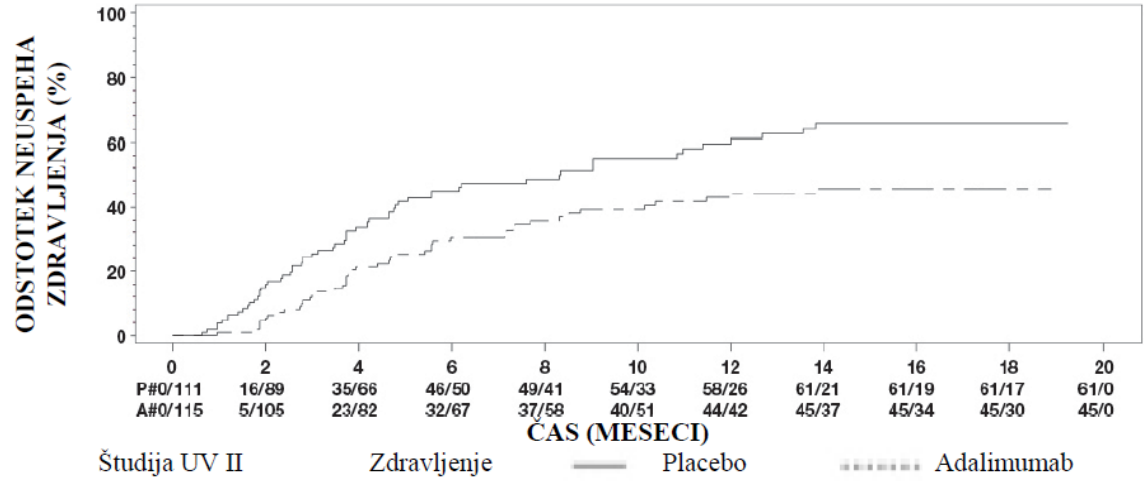
[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica preiskovancev s tveganjem je imela dogodek.

Slika 1

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





Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem); A# = adalimumab (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem).

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 številk 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 ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku ≤ 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 % očeh 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 lahko pride do razvoja protiteles 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 (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (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
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

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

Preglednica 21
Odzivi Paed ACR 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum / **Faza**	**MTX**		**Brez MTX**	
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Paed 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 »Paed 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»Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 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 samim. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab 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 poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv Paed ACR 30 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 (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali 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/m^2 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 prejemali 24 mg/m^2 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 prejemala adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala 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 prejemali 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 Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 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 prejemali adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1-0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 22
Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s 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 zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolniki, 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 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD), definirano kot vrednost indeksa PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) > 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	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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 prejemali 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 prejemali 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 zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo 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 prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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 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 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 prejemali adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak 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 prejemali kortikosteroide
Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih 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 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 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 prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

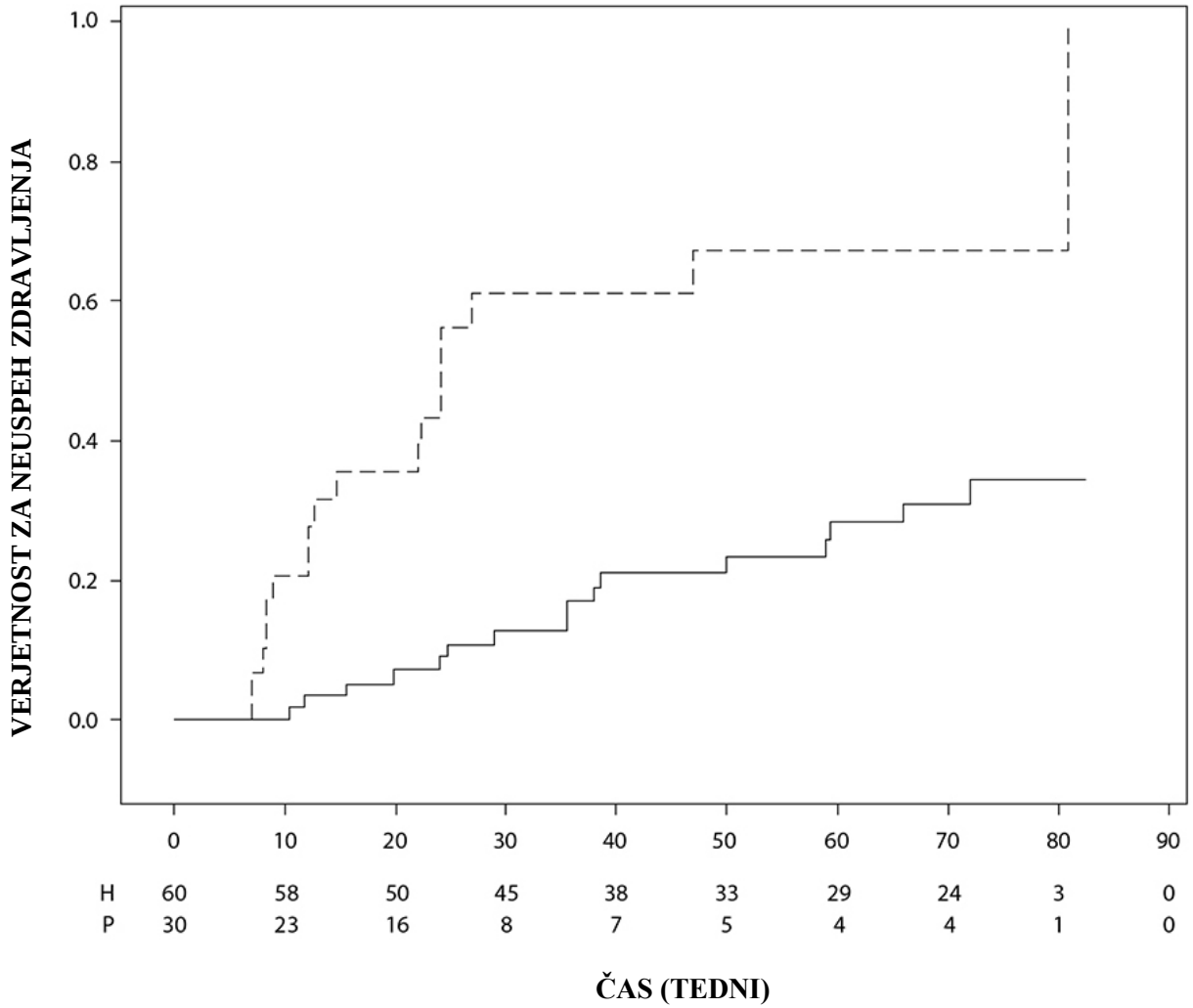
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, 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.

Klinični odziv

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 preiskovancev s tveganjem); H = adalimumab (število preiskovancev s tveganjem).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

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

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

Po dajanju 24 mg/m^2 (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 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 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, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 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 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 (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 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 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli z režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 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) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in odzivom PedACR (American College of Rheumatology Pediatric). 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 psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 μg/ml.

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

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

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 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 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 povprečne koncentracije 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 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. 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 protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodavskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
citronska kislina monohidrat
histidin
histidinijev klorid monohidrat
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v viali za enkratno uporabo (steklo tipa I), opremljeni z zamaški iz gume, folijami iz aluminija in tesnili "flip-off".

1 pakiranje z 2 škatlama, od katerih vsaka vsebuje:
1 vialo (0,8 ml sterilne raztopine), 1 prazno sterilno injekcijsko brizgo, 1 iglo, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. avgust 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 29. april 2022

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

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo ne vsebuje pomožnih snovi z znanim učinkom.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
bistra do opalescentna, brezbarvna do bledo rjava raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Imraldi 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 dobivali metotreksata.

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

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da 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 Imraldi je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo

ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Imraldi je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki 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 Imraldi 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 Imraldi 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 fototerapijo.

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri pediatričnih 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 Imraldi mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Imraldi indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Imraldi, morajo dobiti Opozorilno kartico za bolnika.

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

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

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

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

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

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden, koristi zvečanje 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.

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 Imraldi 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.

Psoriaza

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

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je

160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Imraldi bolnik dnevno 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 Imraldi 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).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi 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 Imraldi, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Imraldi 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 Imraldi 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Imraldi 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.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Imraldi 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 Imraldi 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Imraldi 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, se zdravljenja ne sme nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Imraldi 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 Imraldi so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Imraldi 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 Imraldi.

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo adalimumaba pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

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

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Artritis, povezan z entezitisom

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

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

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

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 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 Imraldi, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

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

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

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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Imraldi 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.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5 Odmerjanje zdravila Imraldi 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 2. teden (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 Imraldi, 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 zdravila Imraldi pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Imraldi je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih 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.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 adalimumaba 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).

Način uporabe

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

Za bolnike sta na voljo 40 mg napolnjena injekcijska brizga in napolnjen injekcijski peresnik za apliciranje polnega 40 mg odmerka.

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

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi 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 oslabelih bolnikih.

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

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

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Imraldi razmisliti tudi pri bolnikih z več 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 Imraldi ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšnih okužb pri uporabnikih antagonistov TNF niso konsistentno prepoznavali, 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi, 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 Imraldi prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (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-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Imraldi 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 Imraldi. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 Imraldi 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 antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom

(začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z 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 črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in adalimumaba. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

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

Pred zdravljenjem z zdravilom Imraldi in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih s 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 Imraldi 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 Imraldi.

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 opažali 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 Imraldi uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Imraldi 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 Imraldi prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 DMARD (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 Imraldi 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 učinkom:

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Kombinacija zdravila Imraldi in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Imraldi in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARD 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 Imraldi.

Nosečnost

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

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

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

Ker adalimumab zavira TNFα, 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 še 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 adalimumab 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 Imraldi ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Imraldi 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 vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. 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, ki je prejemala adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

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.

Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z

levkemijo, limfomom in HSTCL).

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

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženim 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe 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), benigni tumor
	občasni	limfom**,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		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 Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokaliemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalciemija, 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)], 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,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		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, navzea in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, 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[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna 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)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom, podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	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, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri podaljšanih študijah brez placeba
[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, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo 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 preskušanjem 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, psoriazo, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95-% interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1.000 bolnikov-let med 5.291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, *in* 6,3 (3,4; 11,8) na 1.000 bolnikov-let med 3.444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95-% interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1.000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95-% interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95-% interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1.000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1.000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene 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 pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi 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 hepatosplenič nem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

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

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V 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 ≥ 3 × ULN (Upper Limit 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 × ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 × ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

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

V kontroliranem preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x 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 tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04

Zdravilo Imraldi 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 IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali 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 poliartikularnim 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 TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3.000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečina na mestu injiciranja adalimumaba 40 mg/0,4 ml je bila ocenjena v dveh randomiziranih, enojno slepih navzkrižnih študijah, z aktivnim nadzorom, v dveh obdobjih.

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

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

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do 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 zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija s 40 mg adalimumaba 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.

Študiji revmatoidnega artritisa VI in VII sta vsaka ocenili po 60 bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Vključeni bolniki so bili bodisi trenutni uporabniki adalimumaba 40 mg/0,8 ml in so ocenili njihovo povprečno bolečino na mestu injiciranja kot vsaj 3 cm (na vizualni analogni lestvici od 0 do 10 cm VAS - Visual Analog Scale) ali pa še niso prejemali terapije z biološkimi zdravili in so začeli z zdravljenjem z adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli enkraten odmerek 40 mg/0,8 ml adalimumaba ali 40 mg/0,4 ml adalimumaba, ki mu je pri naslednjem odmerku sledila ena injekcija nasprotnega zdravljenja.

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. Primarni opazovani dogodek študij revmatoidnega artritisa VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z vizualno analogno lestvico od 0 do 10 cm.

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 preskušanjih, 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	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	-	-	-	-	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, danega vsak drugi teden.

[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, adalimumab *v primerjavi s* placebom
- Ne pride v poštev

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 na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

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

V študijah revmatoidnega artritisa I-IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično 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 hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

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

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, jih

je 170 nadaljevalo zdravljenje s 40 mg adalimumaba 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 < 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 (TSS – Total Sharp Score) 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 modificirane celotne 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 ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotreksat
[b] 95-% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom.
[c] na podlagi analize rangov
[d] zožitev sklepne špranje

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

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

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali 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/metotreksata, 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/sheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (FACIT – *Functional assessment of chronic illness therapy*), 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.

Bolečine na mestu injiciranja

Pri združenih navzkrižnih študijah revmatoidnega artritisa VI in VII so opazili statistično pomembne razlike pri bolečini na mestu injiciranja takoj po injiciranju med adalimumabom 40 mg/0,8 ml in adalimumabom 40 mg/0,4 ml (povprečna vrednost VAS 3,7 cm, v primerjavi z 1,2 cm, na lestvici od 0 do10 cm, $p < 0,001$). To je predstavljalo 84 % srednjega zmanjšanja bolečine na mestu injiciranja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

40 mg adalimumaba vsak drugi teden so 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 (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa)] 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. Slepljenemu 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 placebom - študija I
Zmanjšanje znakov in simptomov

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

***,** Statistično 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) SF36 in ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* – Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost zdravila adalimumab so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom 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 zdravilom adalimumab v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo 40 mg adalimumaba vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA I (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index] je bila 6,4 pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, in 6,5 pri bolnikih na placebu), 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 nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta

perioda, v kateri so bolniki prejemali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA I 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] 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 odprtih podaljšanih študijah se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Značilno 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

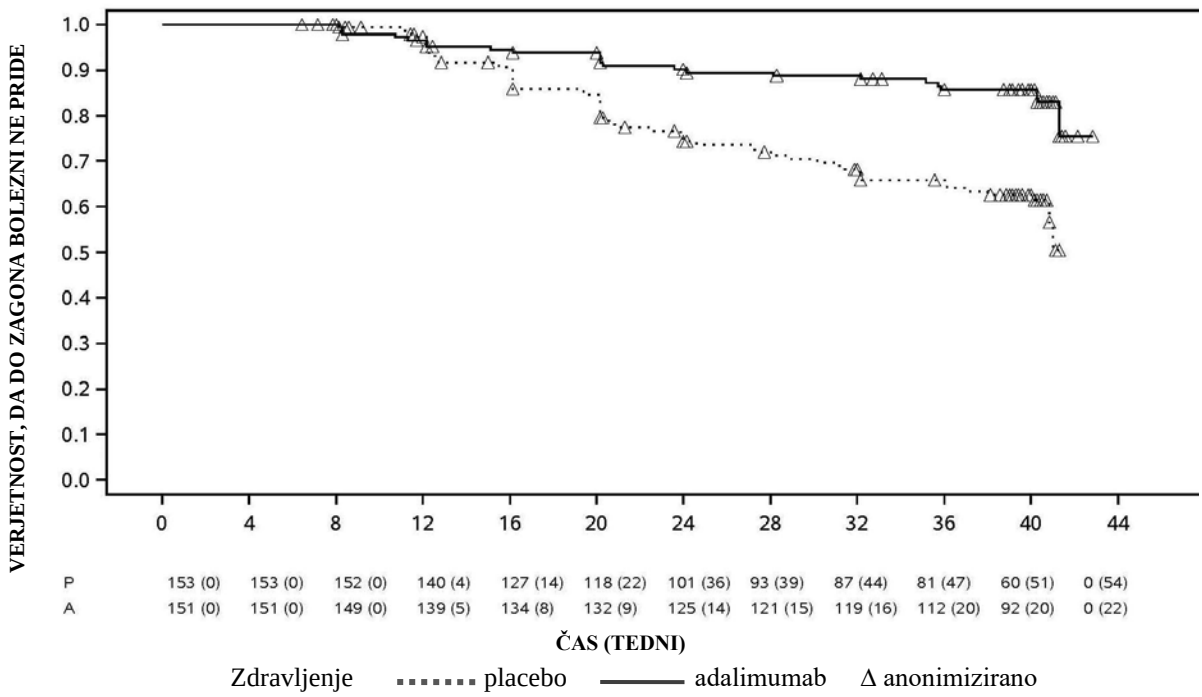
Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (PCS – Physical Component Score) v SF-36 vprašalniku od začetka do 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 dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali zdravilo 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 prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z zdravilom adalimumab 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali zdravilo adalimumab 40 mg vsak drug teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS ≥ 2,1 pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali zdravilo adalimumab, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = placebo (število preiskovancev s tveganjem (zagon bolezni)); A = adalimumab (število preiskovancev s tveganjem (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 zdravilom adalimumab, 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 prejemali zdravilo adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14
Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa **Odziv v 68. tednu**	**Placebo** **N = 153**	**Adalimumab** **N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen
[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 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 zdravilom adalimumab in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo 40 mg adalimumaba 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 adalimumaba 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 %***	-	-
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	-	-

*** p < 0,001 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
* p < 0,05 za vse primerjave med adalimumabom in placebom
- 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 (mTSS – *modified Total Sharp Score*), 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 ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 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 s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi 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 psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1.212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, 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 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 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 psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejemali 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 (%)	**40 mg adalimumaba vsak drugi 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 (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi 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 prejemalo 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 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim 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 psoriazo v plakih in psoriazo 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 prejemali adalimumab, dosegel PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 psoriazo 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 psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) ter 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 Odprta**
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109**	**Placebo N = 108**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109**	**Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80**
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za 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 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali 40 mg adalimumaba 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 prejemali adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (40 mg adalimumaba vsak teden, 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali 40 mg adalimumaba vsak teden. Povprečen čas izpostavljenosti v vsej populaciji za zdravljenje z adalimumabom je bil 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 prejemali adalimumab, dosegel klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali 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 s 40 mg adalimumaba vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala 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 z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology life quality index*), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (TSQM – *Treatment Satisfaction Questionnaire - Medication*), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (*Short Form Health Survey*) 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	**40 mg adalimumaba vsak drugi teden N = 70**	**40 mg adalimumaba 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 vsak teden 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 prejemali neprekinjeno tedensko terapijo adalimumaba vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 %, v 96. tednu pa 65,1 %. Pri daljšem zdravljenju s 40 mg adalimumaba na teden 96 tednov ni bilo novih varnostnih ugotovitev.

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 40 mg adalimumaba enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1.500 bolnikih z zmerno do 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 prejemalo 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 antagoniste 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 ≥ 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 ≥ 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 črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na adalimumab 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 prejemali 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 absolutno 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 prejemali 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 placebu 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 črevesa (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom 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 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 (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 placebu (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 (meseci)	RT[a]	IZ 95 % za RT[a]	Vrednost p[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

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

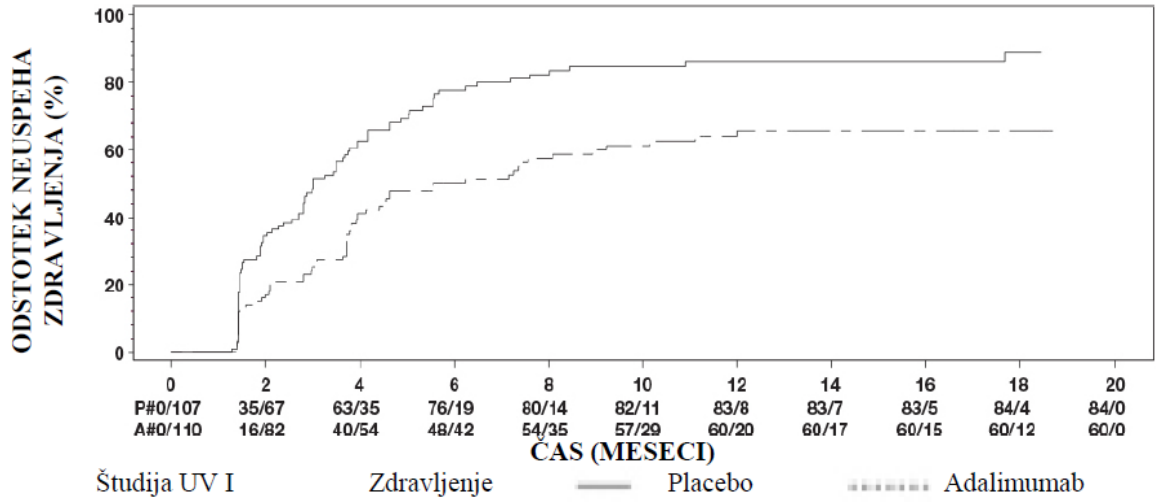
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem

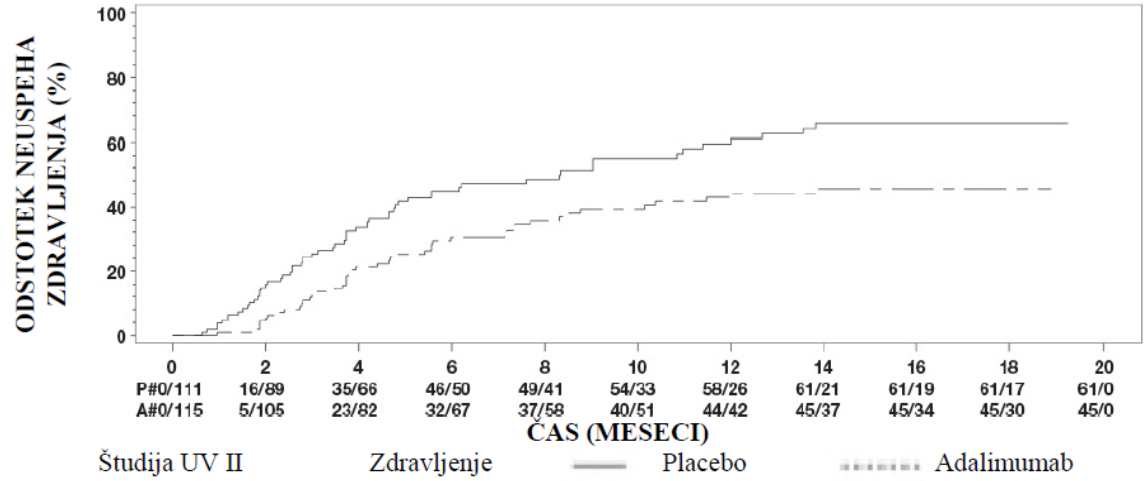
[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica preiskovancev s tveganjem je imela dogodek.

Slika 2

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





Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem); A# = adalimumab (število dogodkov/število preiskovancev s tveganjem).

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 številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 46 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 ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku ≤ 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 % očeh 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 lahko pride do razvoja protiteles 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 (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (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
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

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

Preglednica 26
Odzivi Paed ACR 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum / **Faza**	**MTX**		**Brez MTX**	
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Paed 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 »Paed 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»Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 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 samim. Z upoštevanjem teh ugotovitev je adalimumab 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 poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv Paed ACR 30 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 (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali 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/m^2 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 prejemali 24 mg/m^2 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 prejemala adalimumab, v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala 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 prejemali 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 Paediatric ACR 50 in Paediatric ACR 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 prejemali adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1-0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27
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 zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolniki, 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 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD), definirano kot vrednost indeksa PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) > 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	Vrednost p*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

* p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* 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 prejemali 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 prejemali 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 zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo 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 prejemali 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 prejemali 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 prejemali 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 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 prejemali adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak 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 prejemanje 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 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 prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

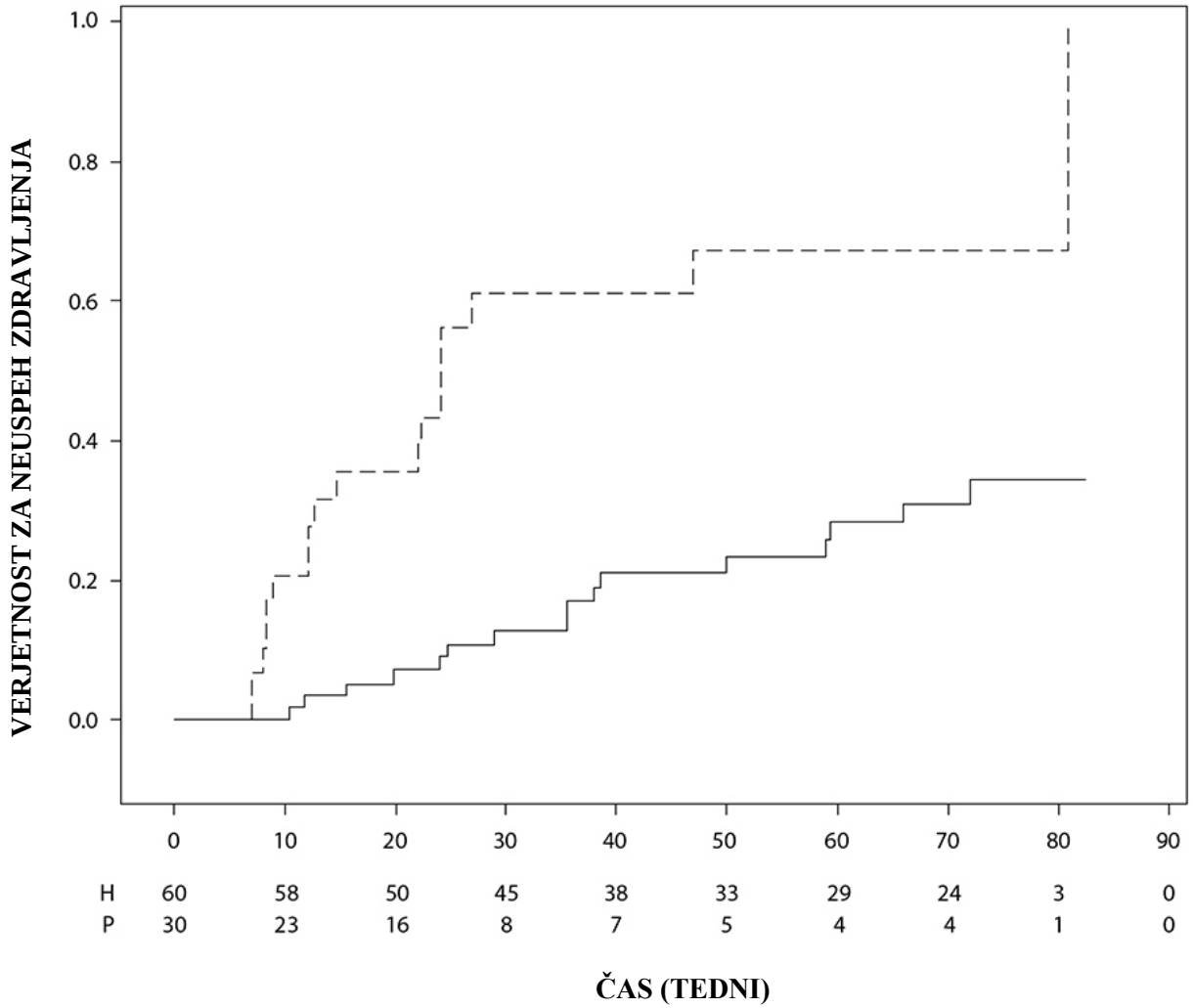
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, 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.

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



Opomba: P = placebo (število preiskovancev s tveganjem); H = adalimumab (število preiskovancev s tveganjem).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

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

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

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

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

Po dajanju 24 mg/m^2 (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 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 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 (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 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 adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 μg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 μg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 μg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 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 ± 5,6 μg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 μg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli z režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečne najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 μg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 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 povprečne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z 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 ≥ 40 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 odzivom PedACR (American College of Rheumatology Pediatric). 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).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1.300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v 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 protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodavskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat
jantarna kislina
dinatrijev sukcinat
histidin
histidinijev klorid monohidrat
manitol
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Imraldi se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 31 dni. Injekcijska brizga ali injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 31 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo, batom iz gume (klorobutilne), steblom bata, zaščitnim ohišjem in prirobnico za bolnikovo uporabo.

Pakiranja po:
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 2 alkoholnima zložencema
- 2 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 4 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg, vsak z 1 alkoholnim zložencem

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo, za bolnikovo uporabo. Injekcijska brizga v peresniku je izdelana iz stekla tipa I in opremljena z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo in batom iz gume (klorobutilne).

Pakiranja po:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik z 2 alkoholnima zložencema
- 2 napolnjena injekcijska peresnika, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki, vsak z 1 alkoholnim zložencem
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, vsak z 1 alkoholnim zložencem

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Nizozemska

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

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. avgust 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 29. april 2022

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)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Danska

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med 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**

Pred prihodom zdravila Imraldi na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno z načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Izobraževalni program zajema Opozorilno kartico za bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- resne okužbe
- tuberkuloza
- rak
- težave živčnega sistema
- cepljenja

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 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 citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
2 alkoholna zloženca

2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pokrovček za iglo odstranite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje.
Odprite.

Za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/17/1216/002 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/17/1216/003 4 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/17/1216/004 6 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 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 NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imraldi 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 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 citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pokrovček za iglo odstranite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje.
Na vašem napolnjenem injekcijskem peresniku ni gumba.

Odprite.

Za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/005 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1216/006 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/17/1216/007 4 napolnjeni injekcijski peresniki
EU/1/17/1216/008 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 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 NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imraldi 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z VIALO)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Vsebuje 2 škatli, od katerih je vsaka samo za eno injiciranje
Vsebuje 2 škatli, vsaka od njiju pa vsebuje:
1 vialo
1 sterilno injekcijsko brizgo
1 sterilno iglo
1 sterilen adapter za vialo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Odprite.

Samo za enkratno uporabo.

Za pediatrično uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 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 NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA (PAKIRANJE Z VIALO)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala
1 sterilna injekcijska brizga
1 sterilna igla
1 sterilen adapter za vialo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Odprite.

Samo za enkratno uporabo.

Za pediatrično uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/009

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imraldi 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.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, jantarna kislina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, manitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
2 alkoholna zloženca

2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pokrovček za iglo odstranite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje.
Odprite.

Za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/010 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/17/1216/011 2 napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/17/1216/012 4 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/17/1216/013 6 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 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 NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imraldi 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (PAKIRANJE Z NAPOLNJENIM INJEKCIJSKIM PERESNIKOM)

1. IME ZDRAVILA

Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, jantarna kislina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, manitol, polisorbat 20 in voda za injekcije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pokrovček za iglo odstranite šele, ko ste pripravljeni na injiciranje.
Na vašem napolnjenem injekcijskem peresniku ni gumba.

Odprite.

Za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/014 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/17/1216/015 2 napolnjena injekcijska peresnika
EU/1/17/1216/016 4 napolnjeni injekcijski peresniki
EU/1/17/1216/017 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imraldi 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 NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Imraldi 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imraldi 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, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Imraldi in med zdravljenjem z njim. To Opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom Imraldi in še 4 mesece po tem, ko ste vi (ali vaš otrok) prejeli zadnjo injekcijo zdravila Imraldi.
- 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 Imraldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi
3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imraldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Imraldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imraldi vsebuje učinkovino adalimumab, ki je zdravilo, ki učinkuje na imunski (obrambni) sistem vašega telesa.

Zdravilo Imraldi je namenjeno za zdravljenje:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifičen cilj.

Cilj adalimumaba je beljakovina, ki ji pravimo tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNFα, katere ravni so zvišane pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. S tem, ko se pritrdi na TNFα, zdravilo Imraldi zmanjšuje vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi.

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

Zdravilo Imraldi lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Imraldi ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi 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 ponavadi pojavita v otroštvu.

Zdravilo Imraldi 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. Bolniki morda najprej dobijo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Imraldi.

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 Imraldi se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Psoriatični artritis

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

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

Luskavica (psoriaza) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Imraldi se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija 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 (vozliče) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Imraldi 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 delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Imraldi.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Imraldi 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 ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

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

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Imraldi 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.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Imraldi deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi

Ne uporabljajte zdravila Imraldi
- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- 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 Imraldi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

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

Okužba

- Če imate kakšno **okužbo**, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Imraldi posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (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. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Imraldi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opisani primeri **tuberkuloze**, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 za bolnika. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli 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/ponavljajoča se okužba

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku morate povedati, 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 okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Imraldi lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

Starost več kot 65 let

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

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli **kirurški poseg ali poseg na zobeh**, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Imraldi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Imraldi.

Demielinizirajoča bolezen

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

Cepivo

- Določena **cepiva** vsebujejo oslabljene, vendar žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Imraldi ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi opravijo vsa predvidena cepljenja za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Imraldi med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil 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 prejemali zdravilo Imraldi, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

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

Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužb ali ustavitev krvavitve. Če dobite **zvišano telesno temperaturo**, ki ne mine, ali če se vam zlahka pojavljajo **podplutbe** ali zlahka **zakrvavite** ali ste zelo **bledi**, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroci in odraslimi, ki so jemali zdravilo Imraldi ali druge zaviralce TNFα, 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** (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rakom, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Imraldi, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Imraldi.

- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opazili primere **nemelanomskega kožnega raka**. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova področja poškodovane kože ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali poškodovanih področij, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, 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 TNFα za vas primerno.

Sindrom, podoben lupusu

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

Otroci in mladostniki

- Zdravila Imraldi ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabite 40 mg napolnjene injekcijske brizge, če je priporočen drugačen odmerek kot 40 mg.

Druga zdravila in zdravilo Imraldi

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

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

Zdravila Imraldi ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Imraldi.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Imraldi 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 Imraldi se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Imraldi 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 Imraldi, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Imraldi vsebuje natrij in sorbitol

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 20 mg sorbitola v napolnjeni injekcijski brizgi. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se obrnite na zdravnika, preden boste vzeli to zdravilo.

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

3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi

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

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Zdravilo Imraldi se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Imraldi nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Imraldi ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) 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 Imraldi tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni 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 odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam 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

Priporočeno odmerjanje zdravila Imraldi je 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 odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko 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 deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 80 mg, 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 deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Imraldi pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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 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.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Imraldi morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Imraldi. Zdravilo Imraldi se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik vašega otroka lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Imraldi se daje v obliki injekcije pod kožo (subkutana uporaba). Za navodila za uporabo glejte poglavje 7.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Imraldi pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in razložiti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Imraldi

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

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Imraldi, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju 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 do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Imraldi ali pozneje.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;

- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih 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;
- bolečina 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 ustne votline (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;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, da se prostor vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna 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 povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

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

- oportunistične 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 limfnega sistema (limfomom) in melanomom (vrsto kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, ki mu pravimo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca, kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- miokardni infarkt;
- 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;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (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;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca, ki vodi do očesa, in sindrom Guillain-Barré, 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;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza, 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):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih 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 krvne 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 Imraldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega 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 zdravila Imraldi hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 28 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, morate brizgo porabiti v 28 dneh ali pa zavreči, tudi če jo 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 Imraldi

- Učinkovina je adalimumab.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imraldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v obliki 0,8 ml bistre do opalescentne in brezbarvne do bledo rjave raztopine.

Zdravilo Imraldi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg (iz stekla tipa I) z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo, batom iz gume, steblom bata, zaščitnim ohišjem in prirobnico za bolnikovo uporabo ter 2 ali 2, 4 oziroma 6 priloženih alkoholnih zložencev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvajalec
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

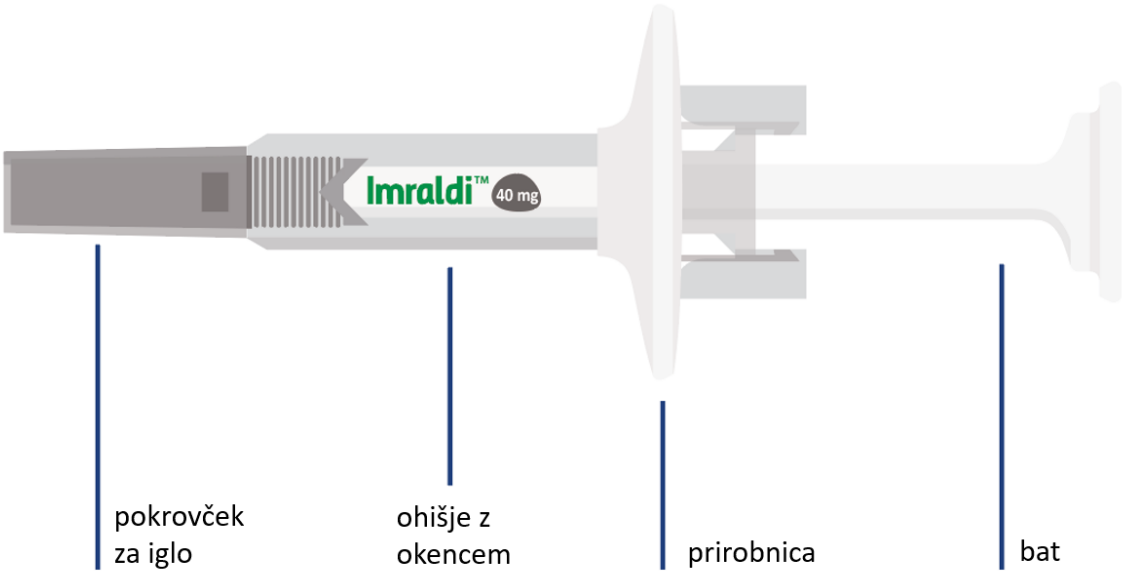
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Natančno se ravnajte po teh navodilih in kmalu boste povsem obvladali postopek injiciranja.

- Pred injiciranjem prosite zdravnika ali medicinsko sestro, da vam pokažeta, kako uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo. Zdravnik ali medicinska sestra naj se prepričata, da znate injekcijsko brizgo pravilno uporabljati.

Vaša napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom



Ko potisnete bat povsem navzdol, se bo injekcijska igla pomaknila navznoter, kar pomaga preprečiti nehoten vbod.

Skrb za vašo napolnjeno injekcijsko brizgo

Shranjevanje injekcijske brizge

- Injekcijsko brizgo shranjujte v hladilniku, vendar ne sme zamrzniti.
- Injekcijsko brizgo shranite v njeni kartonski škatli in zaščiteno pred svetlobo.
- Injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Odstranjevanje injekcijske brizge

- Vsako injekcijsko brizgo uporabite samo enkrat. Injekcijske brizge nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo zavrzite v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Previdnostni ukrepi

- Če vam je injekcijska brizga padla, ko je bil pokrovček še NAMEŠČEN, jo smete uporabiti. Če vam je injekcijska brizga padla, ko je bil pokrovček že ODSTRANJEN, je ne uporabite. Možno je namreč, da je igla onesnažena ali poškodovana.
- Ne uporabite poškodovane injekcijske brizge.

Nega mesta injiciranja

- Za injiciranje izberite mesto z veliko podkožne maščobe:
  Območja z več podkožne maščobe, na primer trebuh, so na splošno najprimernejša mesta za injiciranje. Na območjih z več podkožne maščobe je laže zgrabiti tkivo s prsti, zato je tam laže pravilno vstaviti iglo.
- Uporabite vsakič drugo mesto za injiciranje:
  Ko izbirate mesto za injiciranje, izberite območje, kjer niste pred kratkim injicirali, saj boste tako laže preprečili bolečine in modrice.
- Bat potiskajte počasi:
  Hitro injiciranje je včasih lahko boleče. Če bat injekcijske brizge potiskate počasneje, bo injiciranje morda manj neprijetno.

Kako injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo

1. Pripravite pripomočke

Napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholna zloženca položite na čisto, suho površino.

- Ne pozabite si umiti rok!
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

2. Počakajte 15-30 minut

Počakajte 15-30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo, saj to pomaga zmanjšati bolečino med injiciranjem.

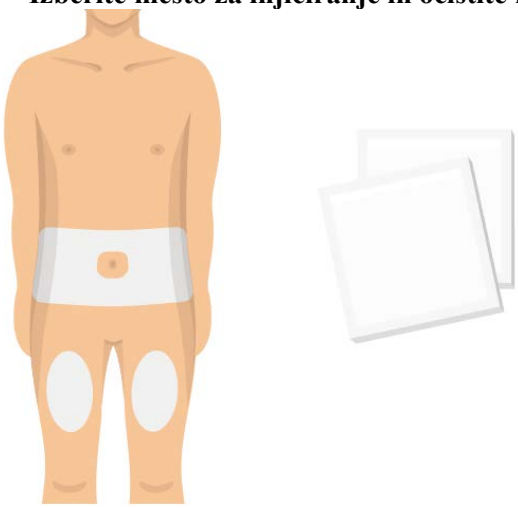
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

3. Preverite zdravilo in datum izteka roka uporabnosti

Vedno se prepričajte, da je vaše zdravilo bistro do opalescentno, brezbarvno do bledo rjavo, da v njem ni delcev ter da se rok uporabnosti zdravila še ni iztekel. Če vaše zdravilo ni bistro do opalescentno, če ni brezbarvno do bledo rjavo, če ni brez delcev ali če se je rok uporabnosti iztekel, ga ne uporabite.
Morda boste opazili 1 ali več zračnih mehurčkov. To ne predstavlja težave in ni jih treba odstraniti.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

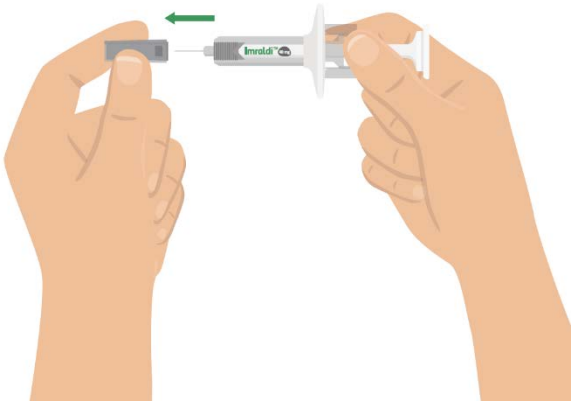
4. Izberite mesto za injiciranje in očistite kožo



Izberite mesto za injiciranje na svojem telesu. Najboljša izbira so trebuh (razen območja okoli popka) ali stegna.
Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Očiščenega mesta se do injiciranja ne dotikajte več.

- Izogibajte se injiciranja na mestih, kjer je koža boleča, zabrazgotinjena ali luskasta ali pa so na njej modrice ali rdeče lise.

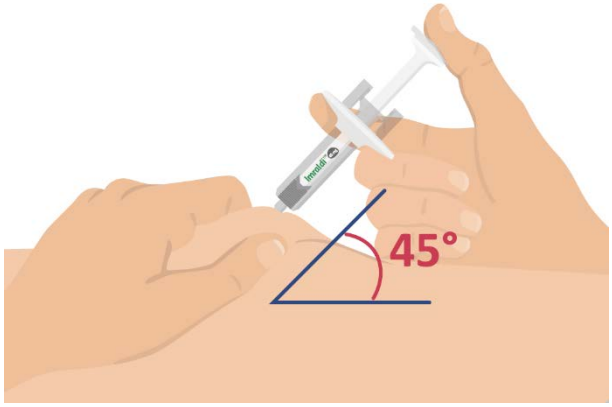
5. Snemite pokrovček za iglo



Previdno snemite pokrovček za iglo.
Povsem normalno je, če iz konice igle izstopi nekaj kapljic tekočine.

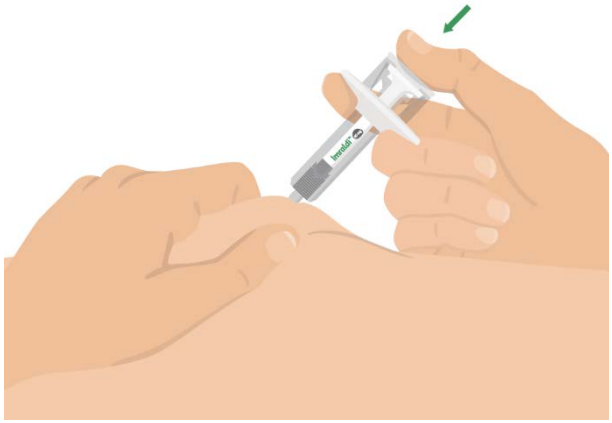
Če snamete pokrovček za iglo, preden ste pripravljeni na injiciranje, **ga ne poskušajte znova natakniti**. To bi namreč lahko zlomilo ali ukrivilo iglo. Poleg tega bi se lahko nehote zbodli ali pomotoma iztisnili zdravilo.

6. Zgrabite kožo s prsti in vstavite iglo



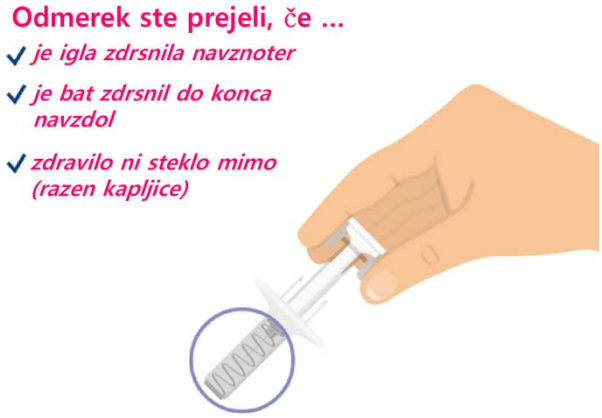
Nežno stisnite kožo s prsti in vanjo potisnite vso iglo pod kotom približno 45 stopinj.

7. Potisnite bat povsem navzdol



Držite injekcijsko brizgo pri miru in potisnite bat do konca navzdol.
Nato dvignite palec, da bo igla zdrsnila v ohišje injekcijske brizge.

8. Odstranite injekcijsko brizgo in jo zavrzite



Povlecite injekcijsko brizgo stran od kože.
Po injiciranju zdravila Imraldi se prepričajte, da je igla v celoti zdrsnila nazaj v ohišje injekcijske brizge in takoj zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Niste prepričani, ali ste prejeli svoj odmerek? Obrnite se na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo za uporabo

Imraldi 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, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Imraldi in med zdravljenjem z njim. To Opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom Imraldi in še 4 mesece po tem, ko ste vi (ali vaš otrok) prejeli zadnjo injekcijo zdravila Imraldi.
- 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 Imraldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi
3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imraldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Imraldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imraldi vsebuje učinkovino adalimumab, ki je zdravilo, ki učinkuje na imunski (obrambni) sistem vašega telesa.

Zdravilo Imraldi je namenjeno za zdravljenje:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifičen cilj.

Cilj adalimumaba je beljakovina, ki ji pravimo tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNFα, katere ravni so zvišane pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. S tem, ko se pritrdi na TNFα, zdravilo Imraldi zmanjšuje vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi.

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

Zdravilo Imraldi lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Imraldi ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi 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 ponavadi pojavita v otroštvu.

Zdravilo Imraldi 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. Bolniki morda najprej dobijo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Imraldi.

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 Imraldi se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Psoriatični artritis

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

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

Luskavica (psoriaza) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Imraldi se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija 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 (vozliče) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Imraldi 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 delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Imraldi.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Imraldi 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 ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

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

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Imraldi 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.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Imraldi deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi

Ne uporabljajte zdravila Imraldi
- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- 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 Imraldi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

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

Okužba

- Če imate kakšno **okužbo**, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Imraldi posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (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. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Imraldi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opisani primeri **tuberkuloze**, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 za bolnika. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli 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/ponavljajoča se okužba

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku morate povedati, 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 okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Imraldi lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

Starost več kot 65 let

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

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli **kirurški poseg ali poseg na zobeh**, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Imraldi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Imraldi.

Demielinizirajoča bolezen

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

Cepivo

- Določena **cepiva** vsebujejo oslabljene, vendar žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Imraldi ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi opravijo vsa predvidena cepljenja za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Imraldi med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil 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 prejemali zdravilo Imraldi, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

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

Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužb ali ustavitev krvavitve. Če dobite **zvišano telesno temperaturo**, ki ne mine, ali če se vam zlahka pojavljajo **podplutbe** ali zlahka **zakrvavite** ali ste zelo **bledi**, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroci in odraslimi, ki so jemali zdravilo Imraldi ali druge zaviralce TNFα, 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** (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rakom, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Imraldi, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Imraldi.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opazili primere **nemelanomskega kožnega raka**. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova področja poškodovane kože ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali poškodovanih področij, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, 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 TNFα za vas primerno.

Sindrom, podoben lupusu

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

Otroci in mladostniki

- Zdravila Imraldi ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabite 40 mg napolnjenega injekcijskega peresnika, če je priporočen drugačen odmerek kot 40 mg.

Druga zdravila in zdravilo Imraldi

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

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

Zdravila Imraldi ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Imraldi.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Imraldi 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 Imraldi se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Imraldi 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 Imraldi, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Imraldi vsebuje natrij in sorbitol

Sorbitol
To zdravilo vsebuje 20 mg sorbitola v napolnjenem injekcijskem peresniku. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se obrnite na zdravnika, preden boste vzeli to zdravilo.

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

3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi

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

<u>Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis</u>

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Zdravilo Imraldi se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Imraldi nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Imraldi ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

<u>Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom</u>

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) je 80 mg (kot 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 Imraldi tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni 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 odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Imraldi je 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 odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem

dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko 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 deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (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 deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek vašega otroka poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Imraldi pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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 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.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Imraldi morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Imraldi. Zdravilo Imraldi se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik vašega otroka lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Imraldi se daje v obliki injekcije pod kožo (subkutana uporaba). Za navodila za uporabo glejte poglavje 7.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Imraldi pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in razložiti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Imraldi

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

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Imraldi, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju 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 do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Imraldi ali pozneje.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih 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;
- bolečina 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 ustne votline (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;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, da se prostor vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;

- zardevanje;
- hematom (trdna 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 povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

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

- oportunistične 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 limfnega sistema (limfomom) in melanomom (vrsto kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, ki mu pravimo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca, kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- miokardni infarkt;
- 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;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);

- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (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;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca, ki vodi do očesa, in sindrom Guillain-Barré, 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;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza, 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):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih 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 krvne 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 Imraldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na škatli poleg oznake “Uporabno do”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega 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 posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Imraldi hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 28 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, morate 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 Imraldi

- Učinkovina je adalimumab.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imraldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v obliki 0,8 ml bistre do opalescentne in brezbarvne do bledo rjave raztopine.

Zdravilo Imraldi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, ki vsebujejo napolnjeno injekcijsko brizgo (iz stekla tipa I), z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo in batom iz gume za bolnikovo uporabo ter 2 ali 2, 4 oziroma 6 priloženih alkoholnih zložencev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvajalec
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

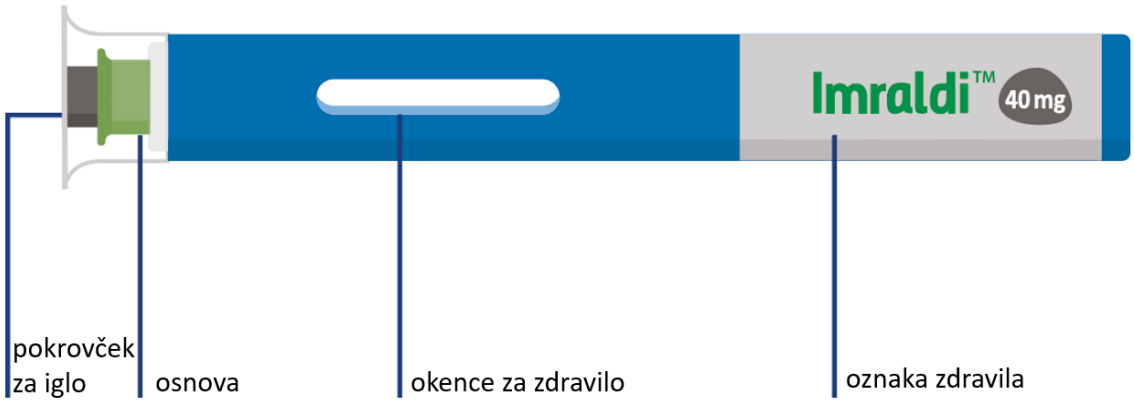
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

7. Injiciranje zdravila Imraldi

Natančno se ravnajte po teh navodilih in kmalu boste povsem obvladali postopek injiciranja.

- Pred injiciranjem prosite zdravnika ali medicinsko sestro, da vam pokažeta, kako uporabljati napolnjen injekcijski peresnik. Zdravnik ali medicinska sestra naj se prepričata, da znate injekcijski peresnik pravilno uporabljati.

Vaš napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom



Na vašem napolnjenem injekcijskem peresniku ni gumba.
Igla je skrita pod zeleno osnovo. Ko napolnjen injekcijski peresnik trdno pritisnete ob kožo, se bo injiciranje samodejno začelo.

Skrb za vaš napolnjen injekcijski peresnik

Shranjevanje injekcijskega peresnika

- Injekcijski peresnik shranjujte v hladilniku, vendar ne sme zamrzniti.
- Injekcijski peresnik shranite v njegovi kartonski škatli in zaščitenega pred svetlobo.
- Injekcijski peresnik shranjujte nedosegljiv otrokom.

Odstranjevanje injekcijskega peresnika

- Vsak injekcijski peresnik uporabite samo enkrat. Injekcijskega peresnika nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Uporabljeni injekcijski peresnik zavrzite v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Previdnostni ukrepi

- Če vam je injekcijski peresnik padel, ko je bil pokrovček še NAMEŠČEN, ga smete uporabiti. Če vam je injekcijski peresnik padel, ko je bil pokrovček že ODSTRANJEN, ga ne uporabite. Možno je namreč, da je igla onesnažena ali poškodovana.
- Ne uporabite poškodovanega injekcijskega peresnika.

Nega mesta injiciranja

- Za injiciranje izberite mesto z veliko podkožne maščobe:
  Območja z več podkožne maščobe, na primer trebuh, so na splošno najprimernejša mesta za injiciranje. Na območjih z več podkožne maščobe je laže pravilno vstaviti iglo.
- Uporabite vsakič drugo mesto za injiciranje:
  Ko izbirate mesto za injiciranje, izberite območje, kjer niste pred kratkim injicirali, saj boste tako laže preprečili bolečine in modrice.

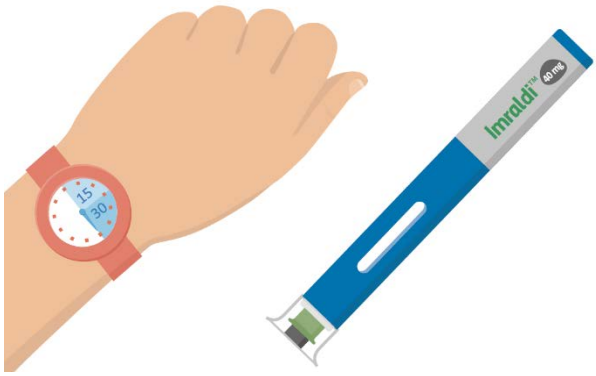
Kako injicirati z napolnjenim injekcijskim peresnikom

1. Pripravite pripomočke

Napolnjen injekcijski peresnik in alkoholne zložence položite na čisto, suho površino.

- Ne pozabite si umiti rok!
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

2. Počakajte 15-30 minut



Počakajte 15-30 minut, da napolnjen injekcijski peresnik doseže sobno temperaturo, saj to pomaga zmanjšati bolečino med injiciranjem.

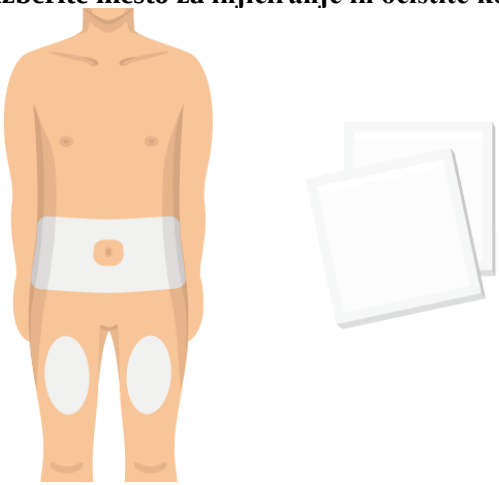
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

3. Preverite zdravilo in datum izteka roka uporabnosti

Vedno se prepričajte, da je vaše zdravilo bistro do opalescentno, brezbarvno do bledo rjavo, da v njem ni delcev ter da se rok uporabnosti zdravila še ni iztekel. Če vaše zdravilo ni bistro do opalescentno, če ni brezbarvno do bledo rjavo, če ni brez delcev ali če se je rok uporabnosti iztekel, ga ne uporabite.
Morda boste opazili 1 ali več zračnih mehurčkov. To ne predstavlja težave in ni jih treba odstraniti.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

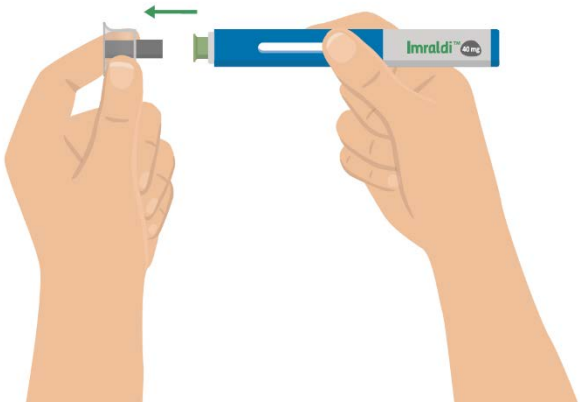
4. Izberite mesto za injiciranje in očistite kožo



Izberite mesto za injiciranje na svojem telesu. Najboljša izbira so trebuh (razen območja okoli popka) ali stegna.
Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Očiščenega mesta se do injiciranja ne dotikajte več.

- Izogibajte se injiciranja na mestih, kjer je koža boleča, zabrazgotinjena ali luskasta ali pa so na njej modrice ali rdeče lise.

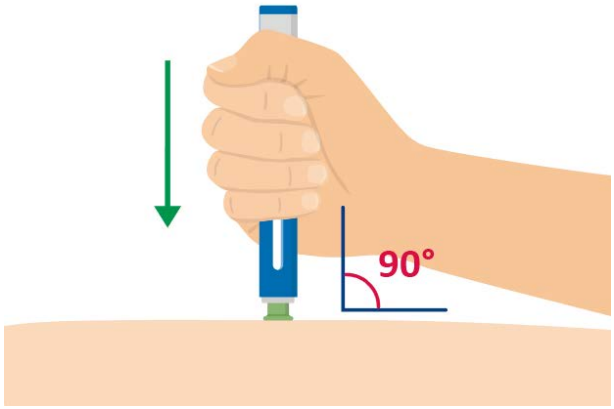
5. Snemite prozorni pokrovček za iglo



Z injekcijskega peresnika previdno snemite prozorni pokrovček za iglo s kovinsko sredico.

Povsem normalno je, če iz konice igle izstopi nekaj kapljic tekočine.
Če snamete pokrovček za iglo, preden ste pripravljeni na injiciranje, **ga ne poskušajte znova natakniti**. To bi namreč lahko zlomilo ali ukrivilo iglo. Poleg tega bi se lahko nehote zbodli ali pomotoma iztisnili zdravilo.

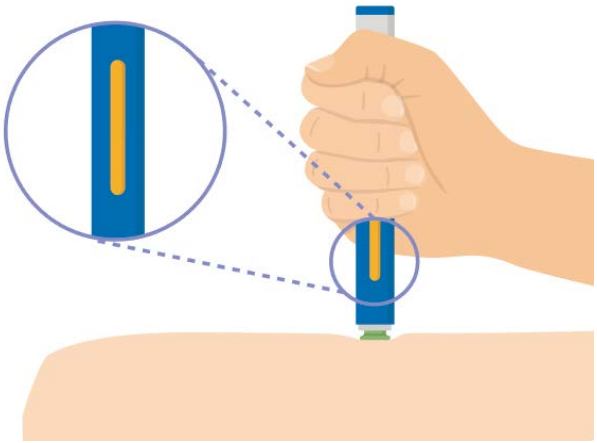
6. Zeleno osnovo položite na kožo, pritisnite navzdol in držite



Položite zeleno osnovo navpično (pod kotom 90 stopinj) na kožo in trdno potisnite ves napolnjen injekcijski peresnik navzdol, da sprožite injiciranje.

- Ko potisnete navzdol, se injiciranje začne. Morda boste slišali prvi klik.

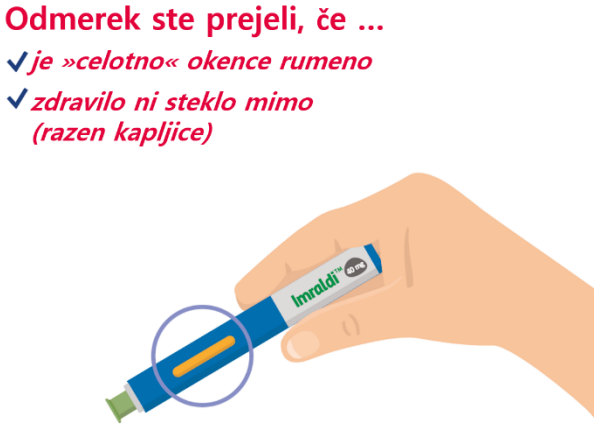
7. Še naprej držite peresnik



Peresnik držite pritisnjen ob kožo, dokler rumeni indikator na zapolni okenca za zdravilo in se neha premikati.

- Nekaj sekund zatem boste morda slišali drugi klik.

8. Prepričajte se, da je injiciranje zaključeno, in zavrzite



Po injiciranju zdravila Imraldi se prepričajte, da je celotno okence za zdravilo rumeno.

Takoj zavrzite uporabljeni injekcijski peresnik v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Niste prepričani, ali ste prejeli svoj odmerek? Obrnite se na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo za uporabo

Imraldi 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

Preden vaš otrok začne uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi Opozorilno kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Imraldi in med zdravljenjem z njim. To Opozorilno kartico za bolnika imejte vi ali vaš otrok pri sebi ves čas njegovega zdravljenja z zdravilom Imraldi in še 4 mesece po tem, ko je vaš otrok prejel zadnjo injekcijo zdravila Imraldi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne tistim, ki jih ima vaš otrok.
- Če vaš otrok opazi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če vaš otrok opazi katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Imraldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imraldi vsebuje učinkovino adalimumab, ki je zdravilo, ki učinkuje na imunski (obrambni) sistem vašega telesa.

Zdravilo Imraldi je namenjeno za zdravljenje:
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- luskavice (psoriaze) v plakih pri otrocih,
- hidradenitis suppurativa pri mladostnikih,
- Crohnove bolezni pri otrocih,
- ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih,
- uveitisa pri pediatrični populaciji.

Učinkovina v zdravilu Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifičen cilj.

Cilj adalimumaba je beljakovina, ki ji pravimo tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNFα, katere ravni so zvišane pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. S tem, ko se pritrdi na TNFα, zdravilo Imraldi zmanjšuje vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom</u>

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

Zdravilo Imraldi se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa in artritisa, povezanega z entezitisom. Bolniki morda najprej dobijo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Imraldi.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih 4 leta do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija 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 (vozliče) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Imraldi 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 delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Imraldi.

Crohnova bolezen pri otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Imraldi je indicirano za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih, starih 6 do 17 let. Bolniki bodo morda najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, bodo bolniki za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Uveitis pri otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Imraldi se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Imraldi deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Imraldi

Ne uporabljajte zdravila Imraldi
- 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 (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- 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 Imraldi se posvetujte z zdravnikom vašega otroka ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

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

Okužba

- Če ima vaš otrok kakšno **okužbo**, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Imraldi posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (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. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Imraldi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opisani primeri **tuberkuloze**, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi vašega otroka 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 za bolnika. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je imel vaš otrok 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/ponavljajoča se okužba

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok živel na območju ali je potoval v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok v preteklosti imel 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 okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezel HBV. Zdravnik mora vašega otroka testirati na HBV. Zdravilo Imraldi lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če bo vaš otrok imel **kirurški poseg ali poseg na zobeh**, povejte zdravniku, da jemlje zdravilo Imraldi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila.

Demielinizirajoča bolezen

- Če vaš otrok ima ali se pri njem razvija **demielinizirajoča bolezen** (bolezen, ki prizadene izolativno plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobiva oziroma še nadalje dobiva zdravilo Imraldi. Zdravniku takoj povejte, če vaš otrok dobi simptome, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepivo

- Določena **cepiva** vsebujejo oslabljene, vendar žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Imraldi ne sme uporabljati. Preden vaš otrok opravi kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi opravijo vsa predvidena cepljenja za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Imraldi med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika svojega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Imraldi, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

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

Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužb ali ustavitev krvavitve. Če vaš otrok dobi **zvišano telesno temperaturo**, ki ne mine, ali če se mu zlahka pojavljajo **podplutbe** ali zlahka **zakrvavi** ali je zelo **bled**, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da zdravljenje vašega otroka prekine.

Rak

- Med otroci in odraslimi, ki so jemali zdravilo Imraldi ali druge zaviralce TNFα, 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** (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rakom, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če vaš otrok jemlje zdravilo Imraldi, se mu lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z

zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Imraldi.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opazili primere **nemelanomskega kožnega raka**. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova področja poškodovane kože ali če se spremeni videz obstoječih znamenj ali poškodovanih področij, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, 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 TNFα za primerno za vašega otroka.

Sindrom, podoben lupusu

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

Druga zdravila in zdravilo Imraldi

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

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

Zdravila Imraldi vaš otrok ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Imraldi.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Imraldi 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 Imraldi se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Imraldi 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 Imraldi, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Imraldi vsebuje natrij in sorbitol

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 20 mg sorbitola v eni viali. Če je zdravnik vašemu otroku povedal, da ne prenaša nekaterih sladkorjev, se obrnite na zdravnika, preden bo vaš otrok vzel to zdravilo.

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

3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika svojega otroka ali farmacevta. Če ste negotovi glede katerega koli dela navodil ali če imate kakršno koli vprašanje, se posvetujte z zdravnikom svojega otroka ali farmacevtom. Če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek, mu bo zdravnik morda predpisal drugo jakost zdravila Imraldi.

Otroci in mladostniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Imraldi je 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 odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašemu otroku poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku najprej 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 deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašemu otroku poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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 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 s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.
Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Imraldi se daje v obliki injekcije pod kožo (subkutana uporaba). Za navodila za uporabo glejte poglavje 7.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate več tekočine z zdravilom Imraldi ali pa zdravilo Imraldi injicirate pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom svojega otroka ali farmacevtom in razložiti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga vaš otrok potrebuje. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate manj tekočine z zdravilom Imraldi ali pa zdravilo Imraldi injicirate redkeje, kot bi morali, se morate posvetovati z zdravnikom svojega otroka ali farmacevtom in razložiti, da je vaš otrok dobil manjši odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Imraldi

Če svojemu otroku pozabite dati injekcijo, morate odmerek zdravila Imraldi injicirati, čim se spomnite. Nato svojemu otroku dajte naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Imraldi

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Imraldi, se morate posvetovati z zdravnikom svojega otroka. Otrokovi simptomi se lahko po prenehanju 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 do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Imraldi ali pozneje.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih 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;
- bolečina 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 ustne votline (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;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, da se prostor vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna 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 povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

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

- oportunistične 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 limfnega sistema (limfomom) in melanomom (vrsto kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, ki mu pravimo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca, kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- miokardni infarkt;
- 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;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (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;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca, ki vodi do očesa, in sindrom Guillain-Barré, 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;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza, 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):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih 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 krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok opazi katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom svojega otroka ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če vaš otrok opazi 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 Imraldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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 Imraldi

- Učinkovina je adalimumab.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat, citronska kislina monohidrat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, sorbitol, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imraldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v viali je na voljo v obliki 0,8 ml bistre do opalescentne in brezbarvne do bledo rjave raztopine.

Viala z zdravilom Imraldi je steklena viala, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 2 škatli, od katerih vsaka vsebuje 1 vialo, 1 sterilno injekcijsko brizgo, 1 iglo in 2 alkoholna zloženca.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvajalec
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

7. Navodila za uporabo

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati zdravilo Imraldi. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Otrokov zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako in koliko zdravila injicirate vašemu otroku. Ne poskušajte zdravila injicirati vašemu otroku, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju lahko injekcije vašemu otroku dajete sami ali mu jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

V primeru, da v nadaljevanju navedenih korakov ne boste izvedli tako kot je opisano, lahko pride do kontaminacije, ki lahko povzroči infekcijo vašega otroka.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

Skrb za vašo vialo
Shranjevanje viale
- Vialo shranjujte v hladilniku, vendar ne sme zamrzniti.
- Vialo shranite v njeni kartonski škatli in zaščiteno pred svetlobo.
- Vialo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Odstranjevanje viale
- Vsako vialo uporabite samo enkrat. Viale in drugih komponent nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Uporabljeno vialo zavrzite v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Nega mesta injiciranja

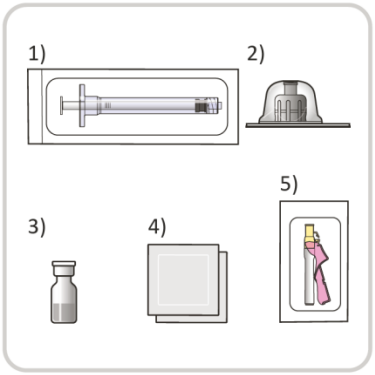
- Za injiciranje izberite mesto z veliko podkožne maščobe:
  Območja z več podkožne maščobe, na primer trebuh, so na splošno najprimernejša mesta za injiciranje. Na območjih z več podkožne maščobe je laže zgrabiti tkivo s prsti, zato je tam laže pravilno vstaviti iglo.
- Uporabite vsakič drugo mesto za injiciranje:
  Ko izbirate mesto za injiciranje, izberite območje, kjer niste pred kratkim injicirali, saj boste tako laže preprečili bolečine in modrice.
- Bat potiskajte počasi:
  Hitro injiciranje je včasih lahko boleče. Če bat injekcijske brizge potiskate počasneje, bo injiciranje morda manj neprijetno.

Kako injicirati z vialo

1) Priprava

- Preverite točen odmerek (volumen) zdravila za vašega otroka. Če ne veste točnega odmerka, se **TUKAJ USTAVITE** in kontaktirajte otrokovega zdravnika za nadaljnja navodila.
- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov, ali kot vam bodo naročili sestra, zdravnik ali farmacevt. Položite vsebnik za odpadke na delovno površino.
- Dobro si umijte roke.
- Odprite eno škatlo, ki vsebuje eno brizgo, en adapter za vialo, eno vialo, dva alkoholna zloženca in eno iglo. Če pakiranje vsebuje še eno škatlo za naslednje injiciranje, le-to nemudoma shranite v hladilnik.
- Preverite rok uporabnosti na škatli. Zdravila **NE UPORABLJAJTE** po izteku roka uporabnosti, navedenega na škatli.
- Na čisto površino pripravite sledeče enote zdravila in jih **NE JEMLJITE** iz njihove posamezne ovojnine:

- 1) eno 1 ml brizgo
- 2) en adapter za vialo
- 3) eno vialo zdravila Imraldi za injiciranje za otroke
- 4) dva alkoholna zloženca
- 5) eno iglo

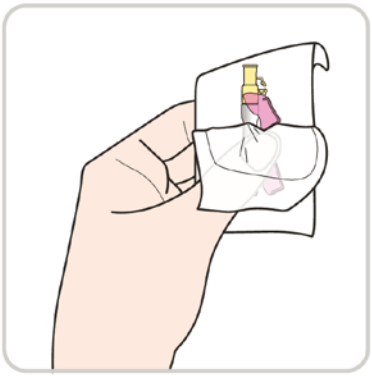


- Zdravilo Imraldi je bistra do opalescentna in brezbarvna do bledo rjava tekočina. Zdravila **NE UPORABLJAJTE**, če tekočina ni bistra do opalescentna, če ni brezbarvna do bledo rjava ali če ni brez delcev.

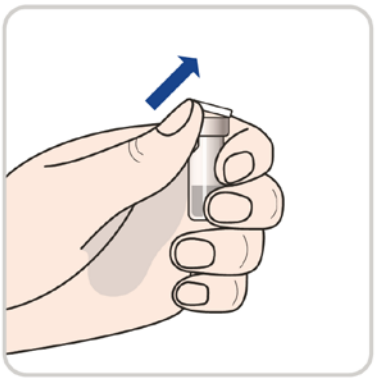
2) Priprava odmerka zdravila Imraldi za injiciranje

Splošno ravnanje: **NE ZAVRZITE** nobenega uporabljenega dela, dokler ne dokončate injiciranja.

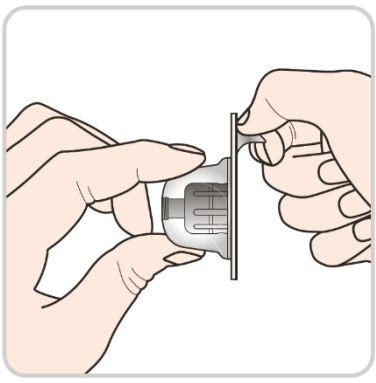
- Pripravite iglo: delno odprite njeno ovojnino tako, da jo odlepite od konca, ki je najbližji rumenemu konektorju za brizgo. Odlepite ovojnino ravno toliko, da odkrijete rumeni konektor za brizgo.
  Odložite ovojnino s prozorno stranjo obrnjeno navzgor.



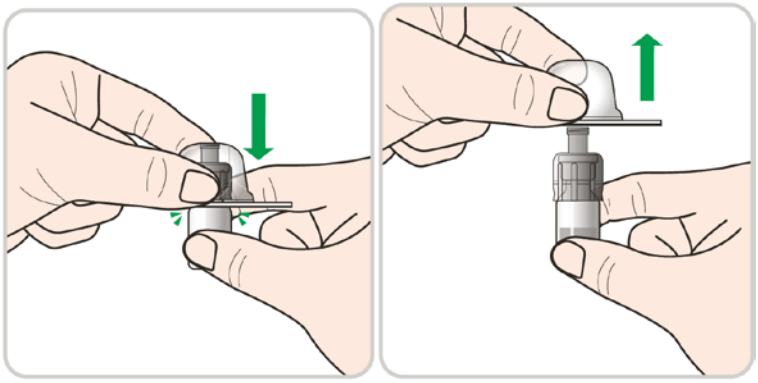
- Odstranite belo plastično zaporko z viale, da bo viden zgornji del zamaška viale.



- Uporabite enega od alkoholnih zložencev in z njim obrišite zamašek viale. Potem, ko ste zamašek viale obrisali z alkoholnim zložencem, se zamaška **NE DOTIKAJTE**.
- Odlepite prekrivno folijo z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja ne vzemite ven.



- Držite vialo tako, da je zamašek viale obrnjen navzgor.
- Medtem ko je adapter za vialo še v prozorni ovojnini, ga namestite na pokrovček viale. Namestite ga tako, da ga potiskate navzdol, dokler se ne zaskoči na mestu.
- Ko ste prepričani, da je adapter nameščen na vialo, z njega snemite njegovo ovojnino.
- Previdno odložite vialo z nameščenim adapterjem na čisto delovno površino. Pazite, da se ne prevrne. **NE DOTIKAJTE** se adapterja za vialo.

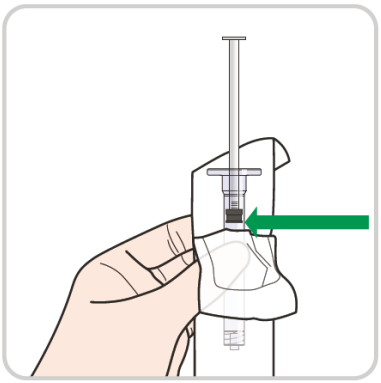


- Pripravite brizgo: delno odprite njeno ovojnino tako, da jo odlepite od konca, ki je najbližji belemu nosilcu bata.
- Odlepite ovojnino ravno toliko, da odkrijete beli nosilec bata, vendar brizge ne vzemite iz ovojnine.
- Držite ovojnino brizge in **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka (če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata do 0,6 ml). Ne glede na predpisani odmerek pa nosilca bata **NIKOLI** ne potegnite preko položaja 0,9 ml.

- Količino boste nastavili na predpisani odmerek v poznejšem koraku.
- **NE POTEGNITE** belega nosilca bata popolnoma iz brizge.

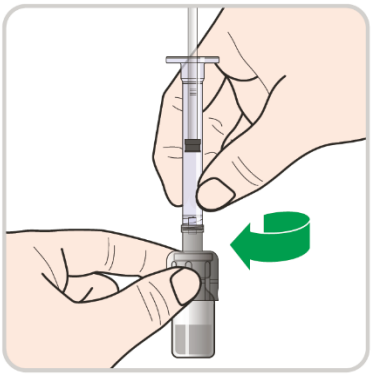
OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavrzite in se z dobaviteljem zdravila Imraldi dogovorite za njeno nadomestitev. **NE POSKUŠAJTE** belega nosilca bata vstaviti nazaj noter.

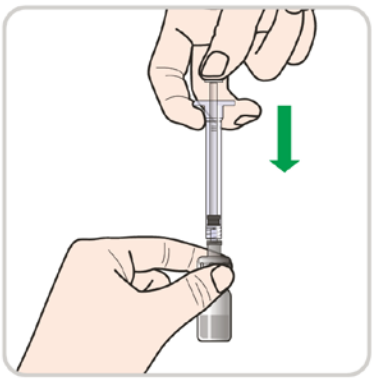


Odmerek + 0,1 ml

- **NE UPORABITE** belega nosilca bata, da bi brizgo potegnili iz ovojnine. Primite brizgo na delu z merilom (graduiranem delu) in jo vzemite iz ovojnine. Brizge nikoli **NE ODLOŽITE.**
- Medtem ko trdno držite adapter za vialo, vstavite konico brizge v adapter za vialo in z eno roko brizgo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena. **NE PRIVIJTE** je preveč.

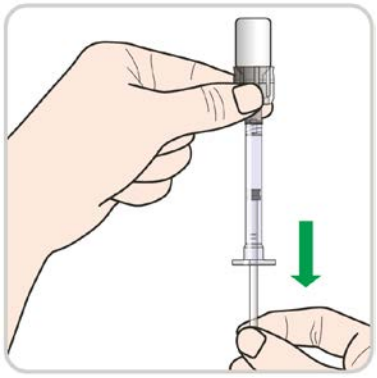


- Medtem ko držite vialo, potisnite beli nosilec bata do konca dol. Ta korak je pomemben, da boste dobili pravilen odmerek. Držite beli nosilec bata in obrnite vialo in brizgo tako, da je viala zgoraj.



- **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, do 0,1 ml preko predpisanega odmerka. To je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v

4. koraku (Priprava odmerka). Če je predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata ven do 0,6 ml. Videli boste, kako tekoče zdravilo iz viale prehaja v brizgo.



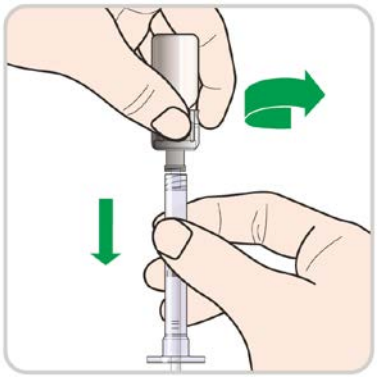
- Potisnite beli nosilec bata do konca nazaj, da boste tekoče zdravilo potisnili nazaj v vialo. Znova **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka; to je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek in da boste preprečili zračne mehurčke ali zračne presledke v tekočem zdravilu. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v 4. koraku (Priprava odmerka).

- Če v tekočem zdravilu v brizgi opazite preostale zračne mehurčke ali zračne presledke, lahko ta postopek do 3-krat ponovite. Brizge **NE STRESAJTE**.

OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavrzite in se z dobaviteljem zdravila Imraldi dogovorite za njeno nadomestitev. **NE POSKUŠAJTE** belega nosilca bata vstaviti nazaj noter.

- Medtem brizgo še vedno držite na delu z merilom in pokonci, odstranite adapter za vialo in vialo tako, da z drugo roko adapter za vialo zasučete z brizge. Poskrbite, da boste adapter za vialo in vialo sneli z brizge. **NE DOTIKAJTE** se konice brizge.

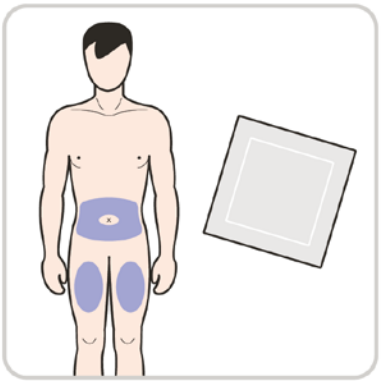


- Če opazite velik zračni mehurček ali zračni presledek pri konici brizge, **POČASI** potisnite beli nosilec bata v brizgo, dokler ne začne tekočina vstopati v konico brizge. **NE POTISNITE** belega nosilca bata preko položaja za odmerek.
- Če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, **NE POTISNITE** belega nosilca bata čez položaj 0,5 ml.
- Preverite, ali je preostala količina tekočine v brizgi vsaj tolikšna, kot je količina predpisanega odmerka. Če je preostala količina manjša od količine predpisanega odmerka, brizge, **NE UPORABITE** in se posvetujte z zdravnikom.
- S prosto roko primite pakiranje igle, in sicer tako, da rumeni konektor za brizgo gleda navzdol.
- Držite brizgo pokonci, vstavite konico igle v rumeni konektor za iglo in zasučite brizgo, kot kaže puščica na sliki, dokler ni trdno nameščena. Igla je zdaj nameščena na brizgo.

- Snemite ovojnino igle, vendar **NE ODSTRANITE** prozornega pokrovčka igle.
- Položite brizgo na čisto delovno površino. Takoj nadaljujte s pripravo mesta za injiciranje in pripravo odmerka.

3) Izbira in priprava mesta injiciranja zdravila

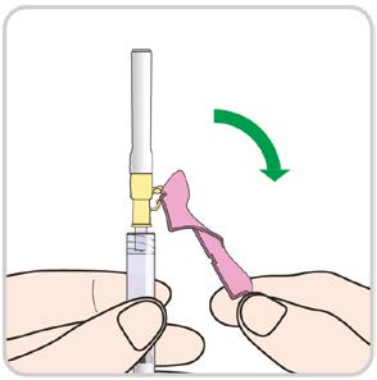
- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu (razen območja okoli popka). **NE UPORABITE** istega mesta, kot ste ga uporabili za zadnje injiciranje.
- Novo mesto injiciranja mora biti najmanj 3 cm stran od mesta zadnjega injiciranja.



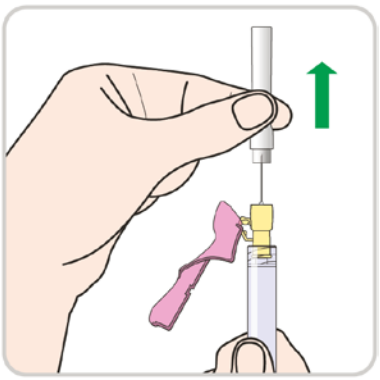
- **NE INJICIRAJTE** v kožo, ki je boleča ali so na njej modrice, brazgotine, luske ali rdeče lise. Te spremembe lahko pomenijo okužbo, zato morate kontaktirati zdravnika.
- Za zmanjšanje možnosti okužbe obrišite mesto injiciranja s priloženim alkoholnim zložencem. Predela se pred injiciranjem **NE DOTIKAJTE več.**

4) Priprava odmerka

- Primite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor.
- Z drugo roko obrnite rožnati pokrovček igle dol proti brizgi.



- Odstranite prozorni pokrovček igle tako, da ga z drugo roko potegnete naravnost navzgor.

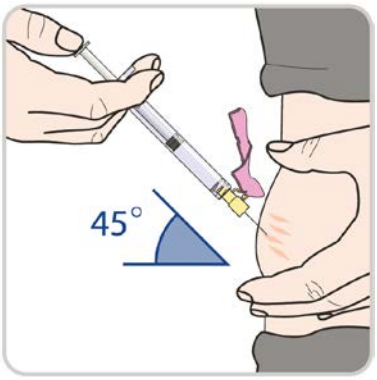


- Igla je čista.
- Igle se **NE DOTIKAJTE**.
- Potem, ko ste sneli prozorni pokrovček igle, brizge nikoli **NE ODLOŽITE**.
- **NE POSKUŠAJTE** prozornega pokrovčka igle znova namestiti na iglo.
- Držite brizgo na ravni oči in z iglo obrnjeno navzgor, da boste jasno videli količino. Pazite, da si tekočega zdravila ne brizgnete v oko.
- Ponovno preverite predpisano količino zdravila.

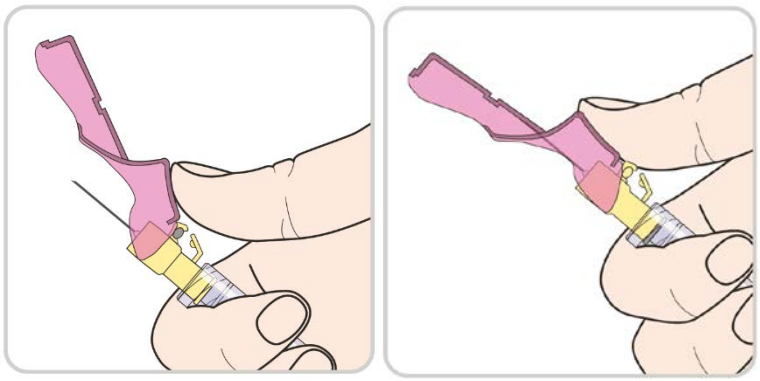
- Beli nosilec bata previdno potiskajte v brizgo, dokler brizga ne vsebuje predpisane količine tekočine. Med pritiskanjem belega nosilca bata lahko iz igle steče odvečna tekočina. **NE BRIŠITE** je z igle ali brizge.

5) Injiciranje zdravila Imraldi

- S prosto roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.
- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo v roki.
- Potisnite beli nosilec bata, da boste injicirali tekoče zdravilo, dokler ne bo brizga prazna.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste izvlekli pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.



- Previdno obrnite rožnati pokrovček igle gor, čez iglo, da se zaskoči na mesto, in položite brizgo z iglo na delovno površino. **NE NAMEŠČAJTE** prozornega pokrovčka igle nazaj na iglo.



- S koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na mesto injiciranja. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. **NE DRGNITE** mesta injiciranja. Če želite, lahko uporabite obliž.

6) Kako zavreči ostanke

- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za ostre predmete, ali kot so vam naročili medicinska sestra, zdravnik ali farmacevt.
- Odložite brizgo z iglo, vialo in adapter za vialo v poseben vsebnik za ostre predmete. **NE ODLAGAJTE** jih v običajen koš za odpadke.
- Brizge, igle, viale in adapterja za vialo **NE SMETE** nikoli ponovno uporabiti.
- Ta poseben vsebnik shranjujte ves čas nedosegljivo otrokom.
- Zavrzite vse ostale uporabljene predmete v običajen koš za odpadke.

Navodilo za uporabo

Imraldi 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, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Imraldi in med zdravljenjem z njim. To Opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom Imraldi in še 4 mesece po tem, ko ste vi (ali vaš otrok) prejeli zadnjo injekcijo zdravila Imraldi.
- 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 Imraldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi
3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imraldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Imraldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imraldi vsebuje učinkovino adalimumab, ki je zdravilo, ki učinkuje na imunski (obrambni) sistem vašega telesa.

Zdravilo Imraldi je namenjeno za zdravljenje:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifičen cilj.

Cilj adalimumaba je beljakovina, ki ji pravimo tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNFα, katere ravni so zvišane pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. S tem, ko se pritrdi na TNFα, zdravilo Imraldi zmanjšuje vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi.

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

Zdravilo Imraldi lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Imraldi ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi 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 ponavadi pojavita v otroštvu.

Zdravilo Imraldi 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. Bolniki morda najprej dobijo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Imraldi.

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 Imraldi se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Psoriatični artritis

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

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

Luskavica (psoriaza) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Imraldi se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija 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 (vozliče) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Imraldi 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 delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Imraldi.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Imraldi 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 ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

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

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Imraldi 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.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Imraldi deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi

Ne uporabljajte zdravila Imraldi
- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- 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 Imraldi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

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

Okužba

- Če imate kakšno **okužbo**, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Imraldi posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (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. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Imraldi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opisani primeri **tuberkuloze**, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 za bolnika. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli 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/ponavljajoča se okužba

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku morate povedati, 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 okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Imraldi lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

Starost več kot 65 let

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

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli **kirurški poseg ali poseg na zobeh**, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Imraldi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Imraldi.

Demielinizirajoča bolezen

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

Cepivo

- Določena **cepiva** vsebujejo oslabljene, vendar žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Imraldi ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi opravijo vsa predvidena cepljenja za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Imraldi med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil 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 prejemali zdravilo Imraldi, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

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

Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužb ali ustavitev krvavitve. Če dobite **zvišano telesno temperaturo**, ki ne mine, ali če se vam zlahka pojavljajo **podplutbe** ali zlahka **zakrvavite** ali ste zelo **bledi**, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroci in odraslimi, ki so jemali zdravilo Imraldi ali druge zaviralce TNFα, 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** (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rakom, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Imraldi, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Imraldi.

- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opazili primere **nemelanomskega kožnega raka**. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova področja poškodovane kože ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali poškodovanih področij, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, 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 TNFα za vas primerno.

Sindrom, podoben lupusu

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

Otroci in mladostniki

- Zdravila Imraldi ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabite 40 mg napolnjene injekcijske brizge, če je priporočen drugačen odmerek kot 40 mg.

Druga zdravila in zdravilo Imraldi

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

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

Zdravila Imraldi ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Imraldi.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Imraldi 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 Imraldi se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Imraldi 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 Imraldi, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Imraldi vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi

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

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Zdravilo Imraldi se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Imraldi nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Imraldi ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) 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 Imraldi tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne

deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni 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 odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam 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

Priporočeno odmerjanje zdravila Imraldi je 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 odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko 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 deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 80 mg, 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 deluje dovolj dobro, lahko zdravnik vašega otroka odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Imraldi pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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 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.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Imraldi morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Imraldi. Zdravilo Imraldi se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik vašega otroka lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Imraldi se daje v obliki injekcije pod kožo (subkutana uporaba). Za navodila za uporabo glejte poglavje 7.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Imraldi pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in razložiti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Imraldi

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

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Imraldi, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju 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 do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Imraldi ali pozneje.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih 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;
- bolečina 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 ustne votline (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;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, da se prostor vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (trdna 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 povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

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

- oportunistične 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 limfnega sistema (limfomom) in melanomom (vrsto kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, ki mu pravimo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca, kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- miokardni infarkt;
- 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;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (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;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca, ki vodi do očesa, in sindrom Guillain-Barré, 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;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza, 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):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih 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 krvne 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 Imraldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega 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 zdravila Imraldi hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 31 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, morate brizgo porabiti v 31 dneh ali pa zavreči, tudi če jo 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 Imraldi

- Učinkovina je adalimumab.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, jantarna kislina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, manitol, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imraldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v obliki 0,4 ml bistre do opalescentne in brezbarvne do bledo rjave raztopine.

Zdravilo Imraldi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg (iz stekla tipa I) z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo, batom iz gume, steblom bata, zaščitnim ohišjem in pririobnico za bolnikovo uporabo ter 2 ali 2, 4 oziroma 6 priloženih alkoholnih zložencev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvajalec
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

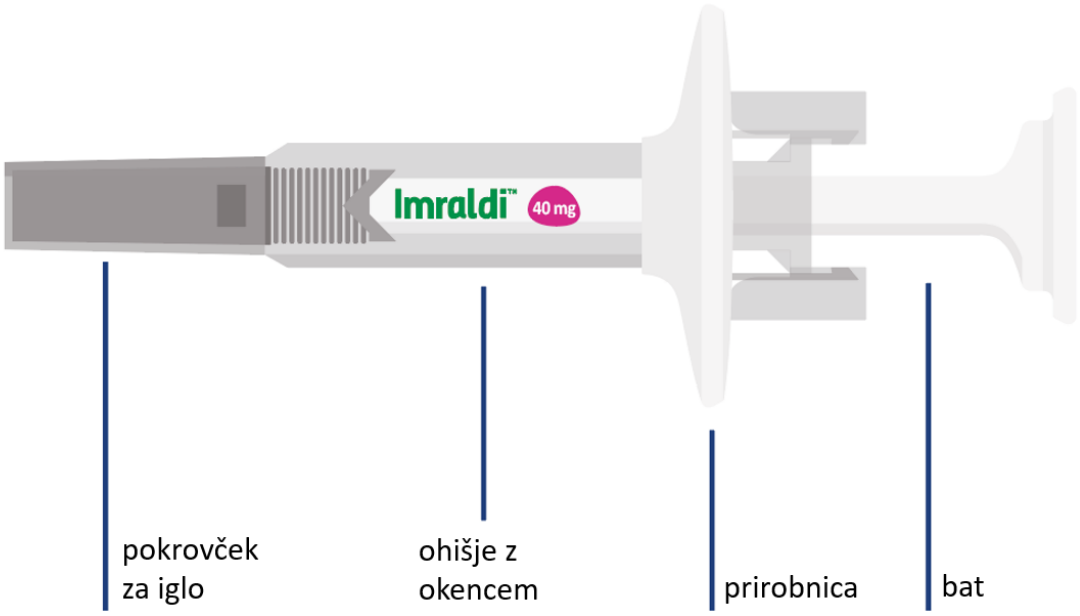
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

7. Navodila za uporabo

Natančno se ravnajte po teh navodilih in kmalu boste povsem obvladali postopek injiciranja.

- Pred injiciranjem prosite zdravnika ali medicinsko sestro, da vam pokažeta, kako uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo. Zdravnik ali medicinska sestra naj se prepričata, da znate injekcijsko brizgo pravilno uporabljati.

Vaša napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom



Ko potisnete bat povsem navzdol, se bo injekcijska igla pomaknila navznoter, kar pomaga preprečiti nehoten vbod.

Skrb za vašo napolnjeno injekcijsko brizgo

Shranjevanje injekcijske brizge

- Injekcijsko brizgo shranjujte v hladilniku, vendar ne sme zamrzniti.
- Injekcijsko brizgo shranite v njeni kartonski škatli in zaščiteno pred svetlobo.
- Injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Odstranjevanje injekcijske brizge

- Vsako injekcijsko brizgo uporabite samo enkrat. Injekcijske brizge nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo zavrzite v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Previdnostni ukrepi

- Če vam je injekcijska brizga padla, ko je bil pokrovček še NAMEŠČEN, jo smete uporabiti. Če vam je injekcijska brizga padla, ko je bil pokrovček že ODSTRANJEN, je ne uporabite. Možno je namreč, da je igla onesnažena ali poškodovana.
- Ne uporabite poškodovane injekcijske brizge.

Nega mesta injiciranja

- Za injiciranje izberite mesto z veliko podkožne maščobe:
  Območja z več podkožne maščobe, na primer trebuh, so na splošno najprimernejša mesta za injiciranje. Na območjih z več podkožne maščobe je laže zgrabiti tkivo s prsti, zato je tam laže pravilno vstaviti iglo.
- Uporabite vsakič drugo mesto za injiciranje:
  Ko izbirate mesto za injiciranje, izberite območje, kjer niste pred kratkim injicirali, saj boste tako laže preprečili bolečine in modrice.
- Bat potiskajte počasi:
  Hitro injiciranje je včasih lahko boleče. Če bat injekcijske brizge potiskate počasneje, bo injiciranje morda manj neprijetno.

Kako injicirati z napolnjeno injekcijsko brizgo

1. Pripravite pripomočke

Napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholna zloženca položite na čisto, suho površino.

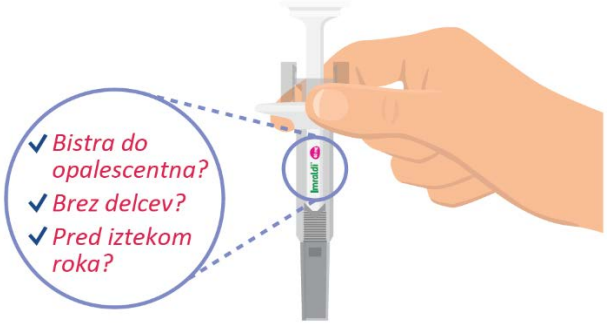
- Ne pozabite si umiti rok!
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

2. Počakajte 15-30 minut

Počakajte 15-30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo, saj to pomaga zmanjšati bolečino med injiciranjem.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

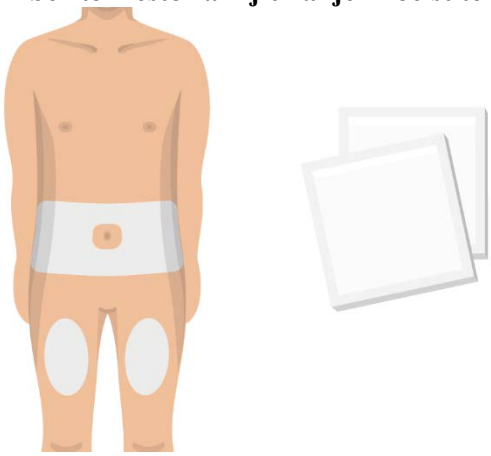
3. Preverite zdravilo in datum izteka roka uporabnosti



Vedno se prepričajte, da je vaše zdravilo bistro do opalescentno, brezbarvno do bledo rjavo, da v njem ni delcev ter da se rok uporabnosti zdravila še ni iztekel. Če vaše zdravilo ni bistro do opalescentno, če ni brezbarvno do bledo rjavo, če ni brez delcev ali če se je rok uporabnosti iztekel, ga ne uporabite.
Morda boste opazili 1 ali več zračnih mehurčkov. To ne predstavlja težave in ni jih treba odstraniti.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

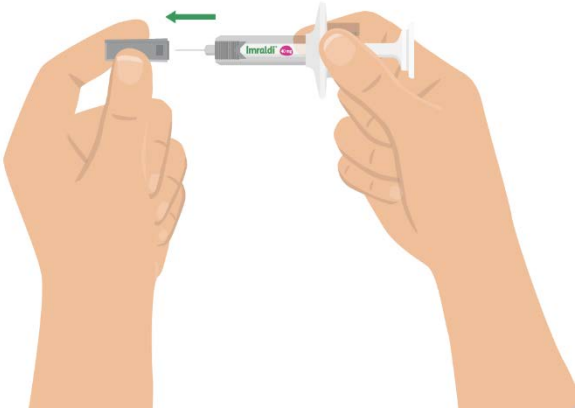
4. Izberite mesto za injiciranje in očistite kožo



Izberite mesto za injiciranje na svojem telesu. Najboljša izbira so trebuh (razen območja okoli popka) ali stegna.
Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Očiščenega mesta se do injiciranja ne dotikajte več.

- Izogibajte se injiciranja na mestih, kjer je koža boleča, zabrazgotinjena ali luskasta ali pa so na njej modrice ali rdeče lise.

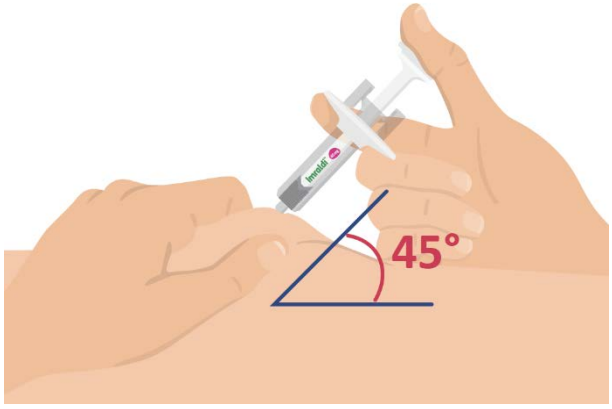
5. Snemite pokrovček za iglo



Previdno snemite pokrovček za iglo.
Povsem normalno je, če iz konice igle izstopi nekaj kapljic tekočine.

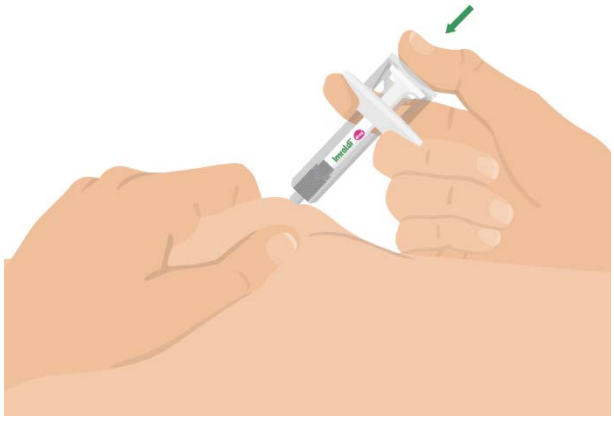
Če snamete pokrovček za iglo, preden ste pripravljeni na injiciranje, **ga ne poskušajte znova natakniti**. To bi namreč lahko zlomilo ali ukrivilo iglo. Poleg tega bi se lahko nehote zbodli ali pomotoma iztisnili zdravilo.

6. Zgrabite kožo s prsti in vstavite iglo



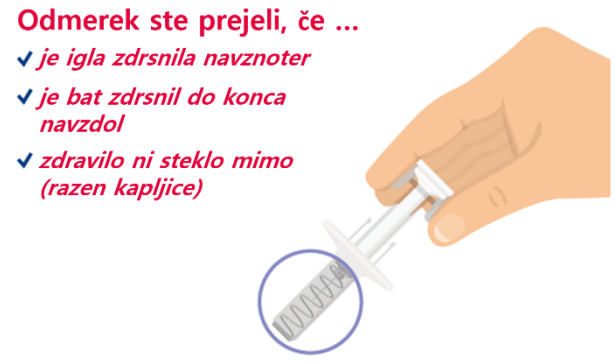
Nežno stisnite kožo s prsti in vanjo potisnite vso iglo pod kotom približno 45 stopinj.

7. Potisnite bat povsem navzdol



Držite injekcijsko brizgo pri miru in potisnite bat do konca navzdol.
Nato dvignite palec, da bo igla zdrsnila v ohišje injekcijske brizge.

8. Odstranite injekcijsko brizgo in jo zavrzite



Povlecite injekcijsko brizgo stran od kože.
Po injiciranju zdravila Imraldi se prepričajte, da je igla v celoti zdrsnila nazaj v ohišje injekcijske brizge in takoj zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Niste prepričani, ali ste prejeli svoj odmerek? Obrnite se na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

Navodilo za uporabo

Imraldi 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, ki vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Imraldi in med zdravljenjem z njim. To Opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi ves čas zdravljenja z zdravilom Imraldi in še 4 mesece po tem, ko ste vi (ali vaš otrok) prejeli zadnjo injekcijo zdravila Imraldi.
- 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 Imraldi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi
3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imraldi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Imraldi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Imraldi vsebuje učinkovino adalimumab, ki je zdravilo, ki učinkuje na imunski (obrambni) sistem vašega telesa.

Zdravilo Imraldi je namenjeno za zdravljenje:
- revmatoidnega artritisa,
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa,
- artritisa, povezanega z entezitisom,
- ankilozirajočega spondilitisa,
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatičnega artritisa,
- luskavice (psoriaze),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnove bolezni,
- ulceroznega kolitisa in
- neinfekcijskega uveitisa.

Učinkovina v zdravilu Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifičen cilj.

Cilj adalimumaba je beljakovina, ki ji pravimo tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNFα, katere ravni so zvišane pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. S tem, ko se pritrdi na TNFα, zdravilo Imraldi zmanjšuje vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Imraldi 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 Imraldi.

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

Zdravilo Imraldi lahko upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen, in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Imraldi ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če zdravnik meni, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi 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 ponavadi pojavita v otroštvu.

Zdravilo Imraldi 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. Bolniki morda najprej dobijo druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bolniki za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom, dobijo zdravilo Imraldi.

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 Imraldi se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Psoriatični artritis

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

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

Luskavica (psoriaza) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Imraldi se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija 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 (vozliče) 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 Imraldi se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Imraldi 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 delovala dovolj dobro, boste dobili zdravilo Imraldi.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo Imraldi 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 ta zdravila ne bodo delovala dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Imraldi.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

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

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Imraldi 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.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Imraldi deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Imraldi

Ne uporabljajte zdravila Imraldi
- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo okužbo, vključno s tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- 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 Imraldi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijska reakcija

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

Okužba

- Če imate kakšno **okužbo**, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Imraldi posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imraldi se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate zmanjšano delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije, druge oportunistične okužbe (neobičajne okužbe, povezane z oslabljenim imunskim sistemom) in sepso (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. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Imraldi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opisani primeri **tuberkuloze**, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi 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 za bolnika. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli 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/ponavljajoča se okužba

- Zdravniku morate povedati, če ste živeli na območju ali ste potovali v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku morate povedati, 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 okužbo s HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Imraldi lahko pri nosilcih HBV reaktivira okužbo s HBV. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija okužbe s HBV lahko smrtno nevarna.

Starost več kot 65 let

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

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli **kirurški poseg ali poseg na zobeh**, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Imraldi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev uporabe zdravila Imraldi.

Demielinizirajoča bolezen

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

Cepivo

- Določena **cepiva** vsebujejo oslabljene, vendar žive oblike bakterij ali virusov, ki povzročajo bolezni, in teh cepiv se med zdravljenjem z zdravilom Imraldi ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imraldi opravijo vsa predvidena cepljenja za njihovo starost, če je le mogoče. Če prejemate zdravilo Imraldi med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil 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 prejemali zdravilo Imraldi, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Srčno popuščanje

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

Zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitev ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic za premagovanje okužb ali ustavitev krvavitve. Če dobite **zvišano telesno temperaturo**, ki ne mine, ali če se vam zlahka pojavljajo **podplutbe** ali zlahka **zakrvavite** ali ste zelo **bledi**, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

Rak

- Med otroci in odraslimi, ki so jemali zdravilo Imraldi ali druge zaviralce TNFα, 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** (rakom, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rakom, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Imraldi, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imraldi, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z zdraviloma azatioprinom ali merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če prejemate azatioprin ali merkaptopurin sočasno z zdravilom Imraldi.
- Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imraldi, opazili primere **nemelanomskega kožnega raka**. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nova področja poškodovane kože ali če se vam spremeni videz obstoječih znamenj ali poškodovanih področij, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNFα, 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 TNFα za vas primerno.

Sindrom, podoben lupusu

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

Otroci in mladostniki

- Zdravila Imraldi ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.
- Ne uporabite 40 mg napolnjenega injekcijskega peresnika, če je priporočen drugačen odmerek kot 40 mg.

Druga zdravila in zdravilo Imraldi

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

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

Zdravila Imraldi ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Imraldi.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Imraldi 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 Imraldi se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Imraldi 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 Imraldi, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Imraldi vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Imraldi

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

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Napolnjena injekcijska brizga in napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom Imraldi sta na voljo samo v odmerku 40 mg. Zato napolnjene injekcijske brizge in napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Imraldi ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od celotnega odmerka 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druge predstavitve zdravila, ki to možnost omogočajo.

Zdravilo Imraldi se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Imraldi nadaljuje. Če zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Imraldi dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Imraldi ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) je 80 mg (kot 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 Imraldi tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Imraldi je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni 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 odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Imraldi je 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 odziv na zdravilo Imraldi 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši učinek, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na en dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam lahko 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 deluje dovolj dobro, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (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 deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek vašega otroka poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Imraldi pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Če ta odmerek ne deluje dovolj dobro, lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi 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 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.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Imraldi morate nadaljevati tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Imraldi. Zdravilo Imraldi se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik vašega otroka lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Imraldi je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Imraldi se daje v obliki injekcije pod kožo (subkutana uporaba). Za navodila za uporabo glejte poglavje 7.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Imraldi, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Imraldi pogosteje, kot bi smeli, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in razložiti, da ste uporabili večji odmerek, kot ga potrebujete. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Imraldi

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

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Imraldi, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prenehanju 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 do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Imraldi ali pozneje.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bulo ali odprto rano, ki se ne zaceli;
- znake in simptome, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih 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;
- bolečina 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 ustne votline (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;
- simptomi stisnjenja živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica (občutek, da se prostor vrti);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;

- hematom (trdna 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 povzroči otekanje prizadetega tkiva);
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

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

- oportunistične 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 limfnega sistema (limfomom) in melanomom (vrsto kožnega raka);
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot stanje, ki mu pravimo sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija (poškodba živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca, kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- miokardni infarkt;
- 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;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter (kopičenje maščobe v jetrnih celicah);
- nočno potenje;

- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (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;
- bolezni živčevja (kot je vnetje optičnega živca, ki vodi do očesa, in sindrom Guillain-Barré, 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;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza, 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):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih 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 krvne 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 Imraldi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na škatli poleg oznake “Uporabno do”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega 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 posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Imraldi hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 31 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, morate peresnik porabiti v 31 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 Imraldi

- Učinkovina je adalimumab.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, jantarna kislina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinijev klorid monohidrat, manitol, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Imraldi in vsebina pakiranja

Zdravilo Imraldi 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v obliki 0,4 ml bistre do opalescentne in brezbarvne do bledo rjave raztopine.

Zdravilo Imraldi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, ki vsebujejo napolnjeno injekcijsko brizgo (iz stekla tipa I), z iglo iz nerjavnega jekla, rigidnim varovalom za iglo in batom iz gume za bolnikovo uporabo ter 2 ali 2, 4 oziroma 6 priloženih alkoholnih zložencev.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvajalec
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

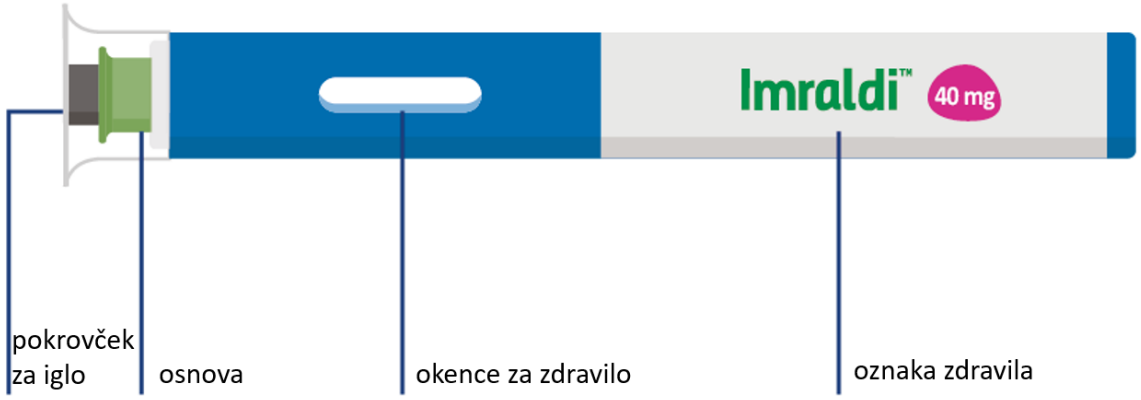
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: http://www.ema.europa.eu.

7. Injiciranje zdravila Imraldi

Natančno se ravnajte po teh navodilih in kmalu boste povsem obvladali postopek injiciranja.

- Pred injiciranjem prosite zdravnika ali medicinsko sestro, da vam pokažeta, kako uporabljati napolnjen injekcijski peresnik. Zdravnik ali medicinska sestra naj se prepričata, da znate injekcijski peresnik pravilno uporabljati.

Vaš napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom



Na vašem napolnjenem injekcijskem peresniku ni gumba.
Igla je skrita pod zeleno osnovo. Ko napolnjen injekcijski peresnik trdno pritisnete ob kožo, se bo injiciranje samodejno začelo.

Skrb za vaš napolnjen injekcijski peresnik

Shranjevanje injekcijskega peresnika

- Injekcijski peresnik shranjujte v hladilniku, vendar ne sme zamrzniti.
- Injekcijski peresnik shranite v njegovi kartonski škatli in zaščitenega pred svetlobo.
- Injekcijski peresnik shranjujte nedosegljiv otrokom.

Odstranjevanje injekcijskega peresnika

- Vsak injekcijski peresnik uporabite samo enkrat. Injekcijskega peresnika nikoli ne smete ponovno uporabiti.
- Uporabljeni injekcijski peresnik zavrzite v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Previdnostni ukrepi

- Če vam je injekcijski peresnik padel, ko je bil pokrovček še NAMEŠČEN, ga smete uporabiti. Če vam je injekcijski peresnik padel, ko je bil pokrovček že ODSTRANJEN, ga ne uporabite. Možno je namreč, da je igla onesnažena ali poškodovana.
- Ne uporabite poškodovanega injekcijskega peresnika.

Nega mesta injiciranja

- Za injiciranje izberite mesto z veliko podkožne maščobe:
  Območja z več podkožne maščobe, na primer trebuh, so na splošno najprimernejša mesta za injiciranje. Na območjih z več podkožne maščobe je laže pravilno vstaviti iglo.
- Uporabite vsakič drugo mesto za injiciranje:
  Ko izbirate mesto za injiciranje, izberite območje, kjer niste pred kratkim injicirali, saj boste tako laže preprečili bolečine in modrice.

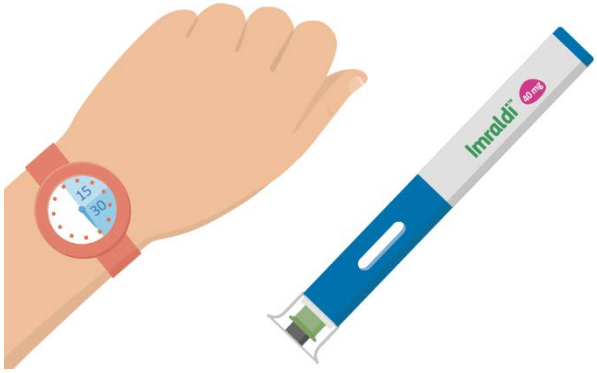
Kako injicirati z napolnjenim injekcijskim peresnikom

1. Pripravite pripomočke

Napolnjen injekcijski peresnik in alkoholne zložence položite na čisto, suho površino.

- Ne pozabite si umiti rok!
- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

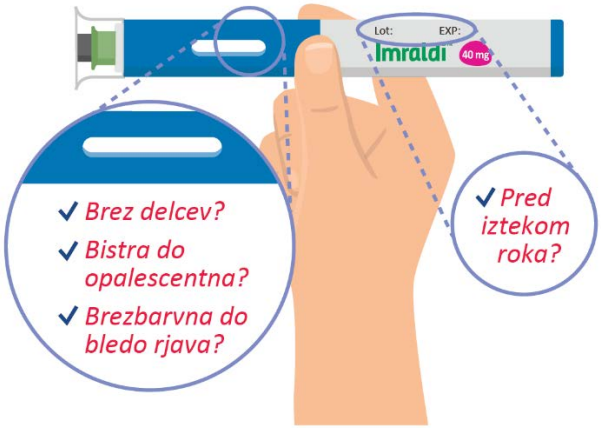
2. Počakajte 15-30 minut



Počakajte 15-30 minut, da napolnjen injekcijski peresnik doseže sobno temperaturo, saj to pomaga zmanjšati bolečino med injiciranjem.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

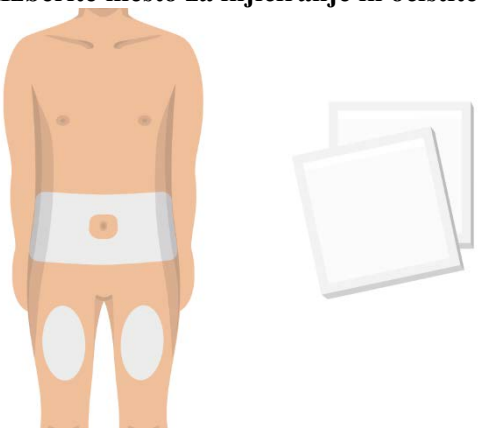
3. Preverite zdravilo in datum izteka roka uporabnosti



Vedno se prepričajte, da je vaše zdravilo bistro do opalescentno, brezbarvno do bledo rjavo, da v njem ni delcev ter da se rok uporabnosti zdravila še ni iztekel. Če vaše zdravilo ni bistro do opalescentno, če ni brezbarvno do bledo rjavo, če ni brez delcev ali če se je rok uporabnosti iztekel, ga ne uporabite.
Morda boste opazili 1 ali več zračnih mehurčkov. To ne predstavlja težave in ni jih treba odstraniti.

- Pokrovčka za iglo še ne odstranite takoj!

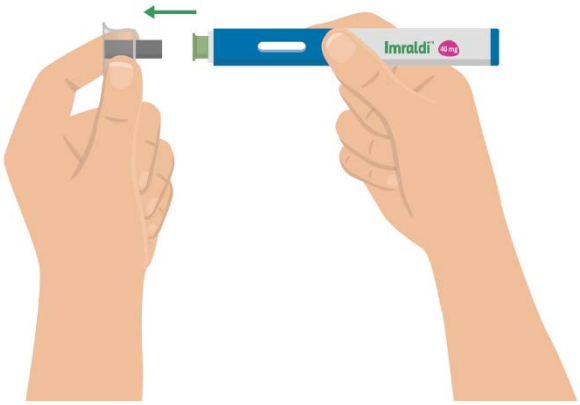
4. Izberite mesto za injiciranje in očistite kožo



Izberite mesto za injiciranje na svojem telesu. Najboljša izbira so trebuh (razen območja okoli popka) ali stegna.
Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Očiščenega mesta se do injiciranja ne dotikajte več.

- Izogibajte se injiciranja na mestih, kjer je koža boleča, zabrazgotinjena ali luskasta ali pa so na njej modrice ali rdeče lise.

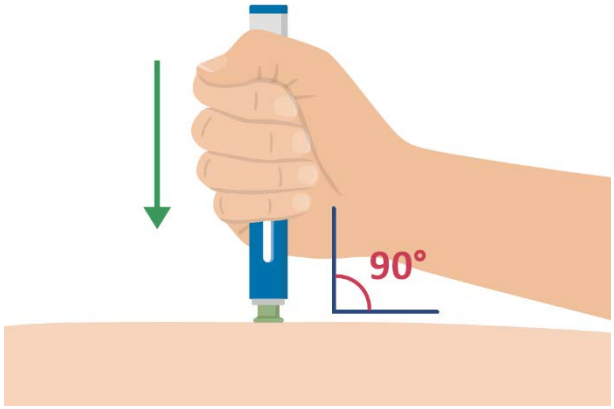
5. Snemite prozorni pokrovček za iglo



Z injekcijskega peresnika previdno snemite prozorni pokrovček za iglo s kovinsko sredico.
Povsem normalno je, če iz konice igle izstopi nekaj kapljic tekočine.

Če snamete pokrovček za iglo, preden ste pripravljeni na injiciranje, **ga ne poskušajte znova natakniti**. To bi namreč lahko zlomilo ali ukrivilo iglo. Poleg tega bi se lahko nehote zbodli ali pomotoma iztisnili zdravilo.

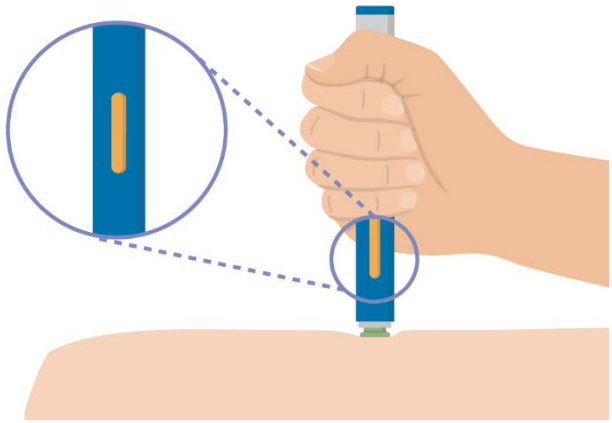
6. Zeleno osnovo položite na kožo, pritisnite navzdol in držite



Položite zeleno osnovo navpično (pod kotom 90 stopinj) na kožo in trdno potisnite ves napolnjen injekcijski peresnik navzdol, da sprožite injiciranje.

- Ko potisnete navzdol, se injiciranje začne. Morda boste slišali prvi klik.

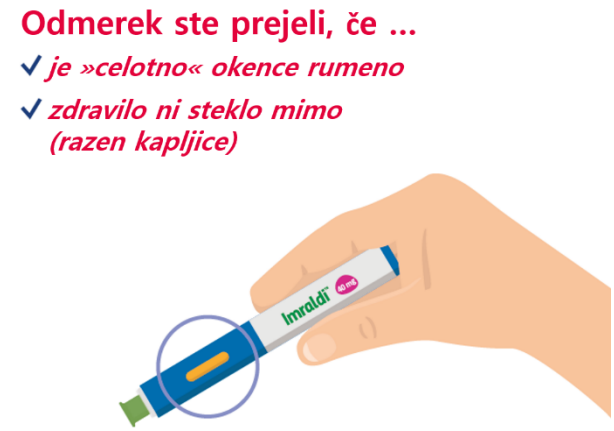
7. Še naprej držite peresnik



Peresnik držite pritisnjen ob kožo, dokler rumeni indikator na zapolni okenca za zdravilo in se neha premikati.

- Nekaj sekund zatem boste morda slišali drugi klik.

8. Prepričajte se, da je injiciranje zaključeno, in zavrzite



Po injiciranju zdravila Imraldi se prepričajte, da je celotno okence za zdravilo rumeno.
Takoj zavrzite uporabljeni injekcijski peresnik v poseben vsebnik, kot so vam naročili zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Niste prepričani, ali ste prejeli svoj odmerek? Obrnite se na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.