

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Libmyris 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, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Libmyris je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila (DMARD- *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), vključno z metotreksatom, ni zadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris 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 zdravil DMARD. Zdravilo Libmyris 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 entezitizom

Zdravilo Libmyris je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitizom 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega AS pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

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

Psoriatični artritis

Zdravilo Libmyris je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z zdravili DMARD 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.

Psoriza

Zdravilo Libmyris je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psorize v plakih pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova bolezen

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih, 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 Libmyris 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih, 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

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

Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

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

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, dosegla enako velik klinični odziv in je imela podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

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

Priporočeni odmerek zdravila Libmyris pri bolnikih z AS, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciranega 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 Libmyris za odrasle 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 Libmyris 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 (HS)

Priporočena shema odmerjanja zdravila Libmyris pri odraslih s 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 injicij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Libmyris bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

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

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Libmyris 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 začetna shema odmerjanja zdravila Libmyris je pri odraslih 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 začetkom terapije večje.

Po začetku zdravljenja je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Libmyris, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Libmyris 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Libmyris 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 začetna shema odmerjanja zdravila Libmyris je pri odraslih 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 začetnem 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Libmyris 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, zdravljenja z zdravilom Libmyris ni priporočljivo nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Libmyris za odrasle z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne uporabljati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Libmyris 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 Libmyris.

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

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Libmyris je na voljo samo kot 40-mg napolnjena injekcijska brizga, 40-mg napolnjeni injekcijski peresnik in 80-mg napolnjena injekcijska brizga, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati pediatrični bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

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

Preglednica 1: Odmerjanje zdravila Libmyris pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	–
≥ 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, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Artritis, povezan z entezitismom

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

Preglednica 2: Odmerjanje zdravila Libmyris pri bolnikih z artritismom, povezanim z entezitismom

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

Uporabe adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritismom, povezanim z entezitismom, mlajših od 6 let.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

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

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 3: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 30 kg	–
≥ 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 adalimumabom, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

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

Adalimumab ni namenjen za uporabo pri otrocih, mlajših od 4 let, za to indikacijo.

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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Libmyris 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 Libmyris znova uvesti, kot je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ocenjevati (glejte podatke za odrasle 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 Libmyris pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Libmyris se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu 	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu 	40 mg vsak drugi teden

* Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg.

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, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

Preglednica 5: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) 	• 80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Libmyris, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

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

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

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

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

Preglednica 6: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

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

Na začetku zdravljenja z zdravilom Libmyris se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi začetni (polnilni) odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg začetni (polnilni) odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi začetnega (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 Libmyris se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjenih injekcijskih brizgah, 40-mg napolnjenih injekcijskih peresnikih in 80-mg napolnjenih injekcijskih brizgah, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

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

Zdravljenja z zdravilom Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo adalimumaba je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

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

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

Tuberkuloza

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

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

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

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

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

Druge oportunistične okužbe

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

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Libmyris 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 prejeli 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 Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Libmyris 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 Libmyris. Znana je povezava med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libmyris 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 Libmyris nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

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

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V nadzorovanih delih kliničnih preskušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar otežuje 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 prejeli antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih, 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 zdravila Libmyris. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Libmyris, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno

med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih 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 Libmyris 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 zdravljenja z zdravilom Libmyris.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 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 zdravilom Libmyris opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

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

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Libmyris uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Libmyris 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 Libmyris prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

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

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

Operacije

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

Zapora tankega črevesa

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) 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 artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom in psoriatičnim artritismom, 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 povečala nastajanje protiteles, povečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi prirojenimi napakami. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjo prirojeno napako, 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, manjše prirojene napake, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovano raziskave.

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

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

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

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem jemanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovane učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Libmyris 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 Libmyris ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Libmyris se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9506 bolnikih v nadzorovanih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (AS in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazom, HS in uveitisom. Nadzorovane študije, ki podpirajo vlogo za

pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med nadzorovanim obdobjem prejeli adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem prejeli placebo ali primerjalno učinkovino.

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

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in 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. Antagonisti TNF, kot je adalimumab, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepsom, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

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

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženim pri odraslih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Preglednica 7: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe 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**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojke, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija ¹⁾
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹⁾ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹⁾ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) ¹⁾
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje očesnih vek, otekanje oči,
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	miokardni infarkt ¹⁾ aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹⁾ intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija ¹⁾
	redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holecistiti, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ avtoimunski hepatitis ¹⁾
	neznana pogostnost	odpoved jeter ¹⁾

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo) ¹⁾ urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija ¹⁾ , srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹⁾ Stevens-Johnsonov ¹⁾ sindrom, angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ Lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹⁾
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	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) ¹⁾
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura ¹⁾
	občasni	vnetje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa ²⁾
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

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

** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah

¹⁾ Vključno s podatki iz spontanega poročanja

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

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

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

Okužbe

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli 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.

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

V nadzorovanih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali

zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, 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 preskušnji adalimumaba izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazom v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V nadzorovanih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z adalimumabom pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, AS, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazom, HS, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 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 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj nadzorovane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju trženja od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih v obdobju 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 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V nadzorovanih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanih 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, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo 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 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V nadzorovanih 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 x 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 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

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

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

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

V nadzorovanih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih 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 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V nadzorovanem 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 nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

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

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-kratno priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečino na mestu injiciranja adalimumaba 40 mg/0,4 ml so ocenjevali v dveh randomiziranih, enojno slepih, navzkrižnih dvoobdobnih študijah z aktivno kontrolo.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritiskom, 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 prejeli 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 artritiskom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov prejeli odmerka 20 mg ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebo vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so prejeli 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 artritiskom, 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 prejela injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden prejela 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden prejela 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 prejeli 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 artritiskom, 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, ki še niso prejeli 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 z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let prejeli 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Študiji revmatoidnega artritisa VI in VII sta vsaka ocenili po 60 bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritiskom, 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 prejeli terapije z biološkimi zdravili in so začeli z zdravljenjem z adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli enkratni odmerek adalimumaba 40 mg/0,8 ml ali adalimumaba 40 mg/0,4 ml, 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. Primarna končna točka študij revmatoidnega artritisa VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z vizualno analogno lestvico (VAS) 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 študijah, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

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

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

^b 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

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

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

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično 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 artritidom, ki še niso prejeli 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 adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so prejeli adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja boleznih pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritidom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljše 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.

Radiografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III prejeli adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali radiografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj radiografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 radiografsko 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 radiografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

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

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

^ametotreksat

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

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

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

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

Odziv	MTX N = 257 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab N = 274 (95 % interval zaupanja)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p ^a	vrednos t P ^b	Vrednos t 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 prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

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

Kakovost življenja in telesna funkcija

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

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

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 na vizualni analogni lestvici 3,7 cm, v primerjavi z 1,2 cm, na lestvici od 0 do 10 cm, $p < 0,001$). To je predstavljalo 84 % srednjega zmanjšanja bolečine na mestu injiciranja.

Aksialni spondiloarthritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim AS (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno jemalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki prejeli 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 prejemati 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 AS I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov AS 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, nadzorovanem 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 AS (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so prejeli adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

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

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z adalimumabom v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 6,5 pri bolnikih na placebo), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z imunomodulacijskimi antirevmatičnimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Dvojno slepemu obdobju je sledila odprto obdobje, v kateri so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drug teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13: Odziv učinkovitosti v s placebom nadzorovani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakalnih sklepov ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in SpondyloArthritis international Society)

^b BASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

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

^d povprečna sprememba od začetka zdravljenja

^e N = 91 placebo in N = 87 adalimumab

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

^g N = 73 placebo in N = 70 adalimumab

^h SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

ⁱ N = 84 placebo in adalimumab

^j N = 82 placebo in N = 85 adalimumab

***, **, * Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ in

$< 0,05$, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih odprtih študijah se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih odprtih študijah ohranjalo do 156. tedna.

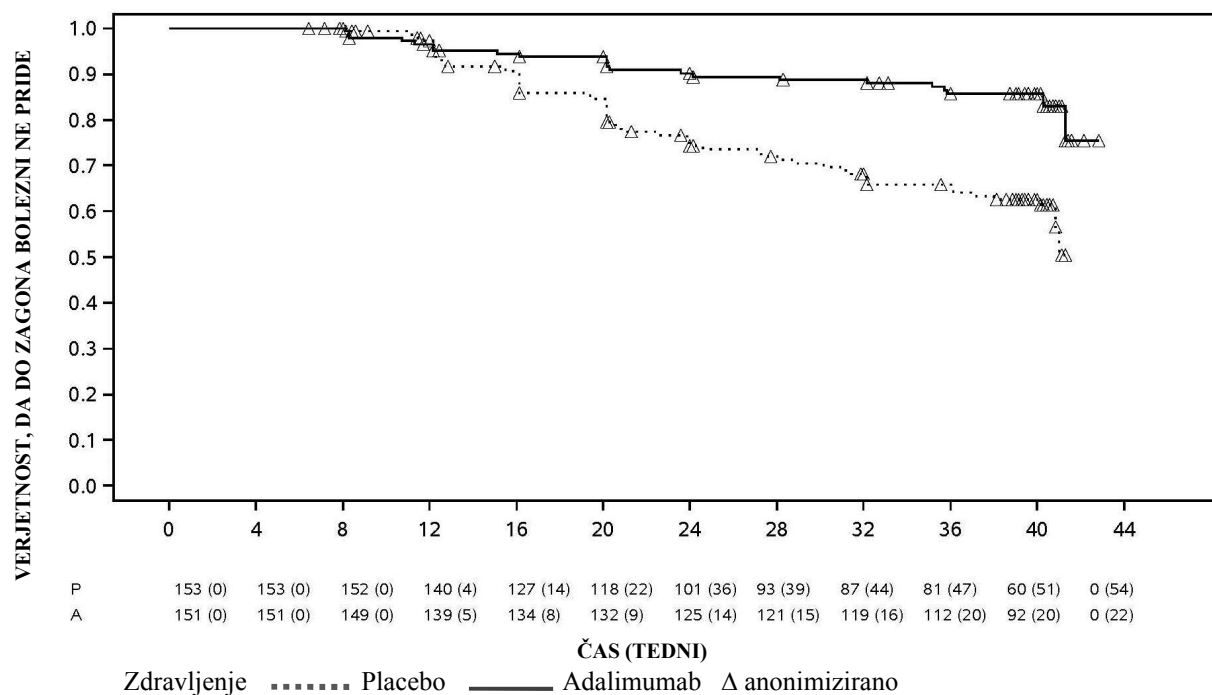
Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden 28 tednov.

Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejeli bodisi nadaljevalno zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden vsaj 12 tednov.

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

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



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = adalimumab (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z adalimumabom, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli adalimumab v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

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

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

^a ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society)

^b izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen

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

^d Delni zagon bolezn^d je določen kot ASDAS $\geq 1,3$ vendar $< 2,1$ pri dveh zaporednih obiskih. ***, ** Statistično značilno s $p < 0,001$ in $< 0,01$ (v tem zaporedju) za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom nadzorovanih 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 (NSAID); 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 (DMARD). Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki jemali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno AS.

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

Odziv	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
	placebo N = 162	Adalimumab N = 151	placebo N = 49	Adalimumab NN = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 % *
24. teden	1 %	23 %***	np	np

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

* $p < 0,05$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Radiografske 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 prejeli adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto prejeli adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp*

Score, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje \pm standardni odklon) $0,8 \pm 2,5$ v skupini s placebom (po 24 tednih) in $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancih, ki so prejeli adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli radiografskega 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.

Psoriza

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

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli 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 v odprti študiji prejeli 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 prejeli 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psorizi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so prejeli 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 prejeli metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50 , odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

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

V študijah pri psorizi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

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

	placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden NN = 814 n (%)
PASI ≥ 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.		
^b p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom		

Preglednica 17: Študija pri psoriazi II (CHAMPION) - Rezultati učinkovitosti po 16. tednih

	placebo N = 53 n (%)	metotreksat N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 108 n (%)
PASI ≥ 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom			
^b p < 0,001 adalimumab v primerjavi z metotreksatom			
^c p < 0,01 adalimumab v primerjavi s placebom			
^d p < 0,05 adalimumab v primerjavi z metotreksatom			

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

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega 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 nezaslepljenega 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 doseglo 93 od 349 (26,6 %) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden ter so jih ocenili 12 tednov po povečanju odmerka.

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

Študija pri psoriazii IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih z zmerno do hudo psoriazio 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 psorizae nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psorizae nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psorizae nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psorizae nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazio nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18: Študija pri psoriazii IV - Rezultati učinkovitosti po 16., 26. in 52. tednih

Končna točka	16. teden Nadzorovana s placebom		26. teden Nadzorovana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimuma b 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimum ab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in \geq izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično 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, nadzorovanih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih z zmerno do hudo obliko HS, ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

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

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

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

Klinični odziv

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

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom				
^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.				
^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.				

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

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20: Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden N = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
<p>^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja.</p> <p>^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so se šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").</p>			

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

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

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso prejeli antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 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 prejeli infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že prejeli infliksimab	
	Placebo NN = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg NN = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

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

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagonist TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejetje 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	NN = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom ** p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom ^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno prejeli adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno prejeli 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 nadzorovanih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli 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 prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je prejelo 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 % (NN = 140)	13 %* (NN = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 .

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso jemali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom uporabe 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 prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 2).

Preglednica 24: Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	N	Neuspeh N (%)	Srednji čas do neuspeha (meseči)	RT ^a	IZ 95 % za RT ^a	P Vrednost ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

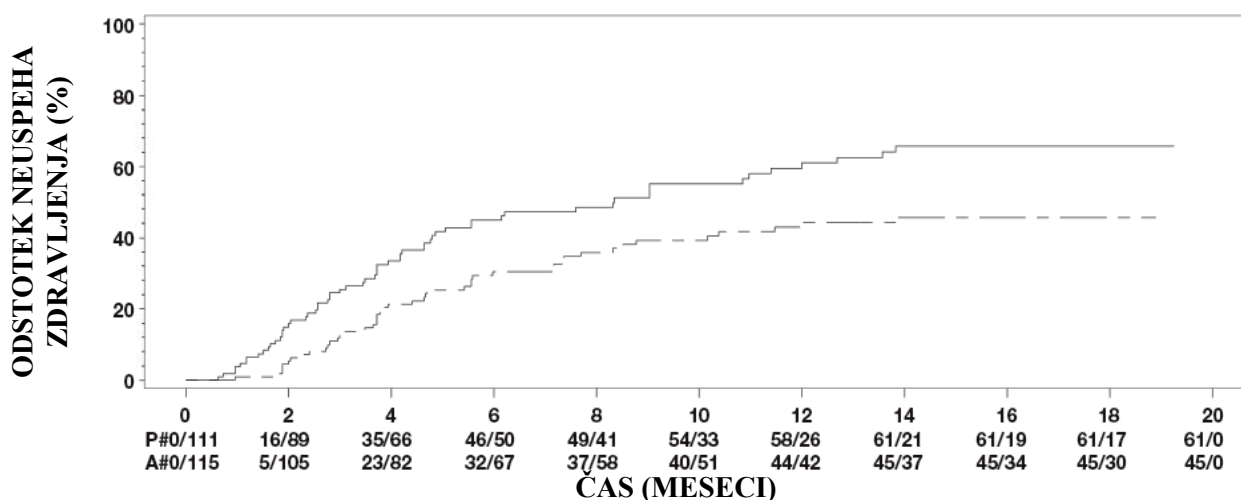
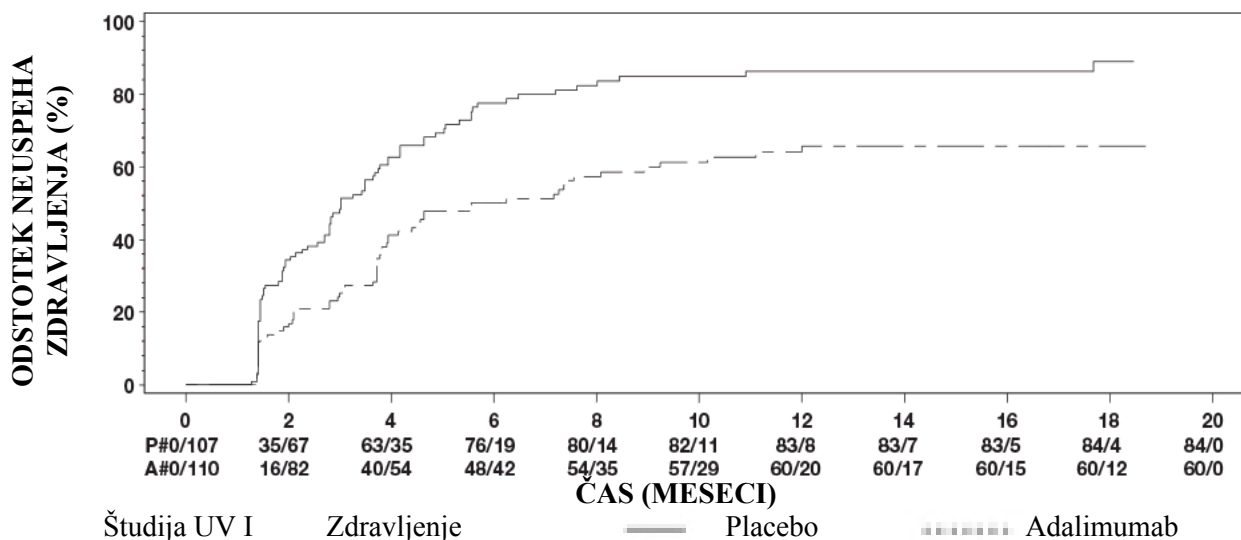
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

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

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

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

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



Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

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

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nenadzorovan 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 mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

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

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom, 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 artritiskom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljenje z metotreksatom in zdravljenje brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso jemali ali so ga nehali jemati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov prejeli 24 mg/m² (do največ 40 mg) adalimumaba vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25: Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga prejeli med odprto uvajalno fazo

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

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

Preglednica 26: Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

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

^a Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 prejeli adalimumab. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo adalimumaba in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z adalimumabom. Z upoštevanjem teh ugotovitev je 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 poliartrikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejeli adalimumab v odmerku 24 mg/m² telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkratni odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (N = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejeli adalimumab. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejeli adalimumab. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

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

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

Preglednica 27: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazom v plakih

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

^a MTX = metotreksat

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

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

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko 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 40mg 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

Masa bolnika	Majhni odmerek	Standardni odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

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

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29: Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih - PCDAI klinična remisija in odziv

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

*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *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 N = 33	Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 38	P vrednost¹
Prenehanje s kortikosteroidi			
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²			
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³			
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku.
²Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva.
³definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih 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 kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

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

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

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

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejeli dvojno slepo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg

(največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejelo zdravljenje z adalimumabom z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

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

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

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

Rezultati učinkovitosti

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

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z adalimumabom so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Adalimumab^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 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 prejeli kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih 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 \geq 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI $<$ 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumab^{b,c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab^d Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumab^e Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg)		

v 4. tednu in 6. tednu

Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih 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 udeležencih, ki so prejeli visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

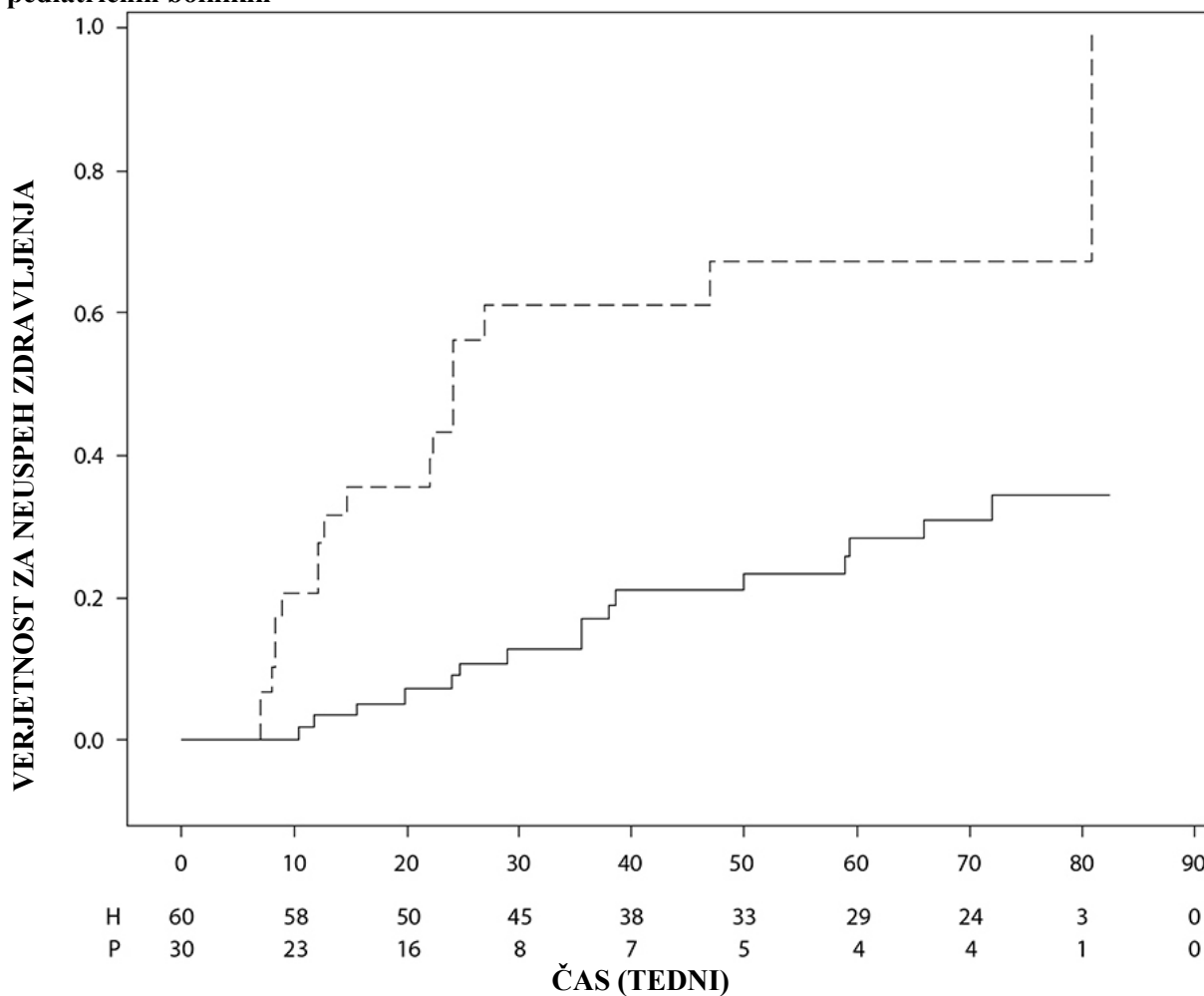
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom,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

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

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

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



Zdravljenje ----- Placebo _____ Adalimumab
 Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

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

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

Po uporabi 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med

uporabo adalimumaba brez metotreksata $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (koeficient variacije 47,7 %).

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

Po uporabi 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (\pm SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

Pri odraslih s psoriazom je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden $5 \mu\text{g/ml}$.

Po uporabi adalimumaba $0,8 \text{ mg/kg}$ (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazom v plakih je bila povprečna (\pm SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79 % KV).

Pri odraslih s HS doseže odmerki 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimumaba v serumu približno 7 do $8 \mu\text{g/ml}$ v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do $10 \mu\text{g/ml}$ 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 (psoriazom 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 $5,5 \mu\text{g/ml}$. 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 $12 \mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so prejeli vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7 \mu\text{g/ml}$.

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

Pri bolnikih, ki so ostali na svoji randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov

še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (\pm SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (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 $\mu\text{g/ml}$. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so prejemali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 $\mu\text{g/ml}$.

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

Pri odraslih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 80 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 $\mu\text{g/ml}$.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (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 PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% IZ: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično 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 $\mu\text{g/ml}$ (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne 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 protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

3 leti

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za obdobje do 30 dni. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik je potrebno zavreči, če se ne uporabi v 30 dneh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi iz stekla tipa I s pritrjeno iglo velikosti 29 G, podaljšanimi prirobnicami za prste in varovalom za iglo ter varovalnim pokrovčkom z batno zaporko (bromobutilni kavčuk).

Pakiranja: 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg, pakiranih v pretisnem omotu iz PVC/PE, z 1, 2 ali 6 alkoholnimi zloženci

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,4 ml raztopine za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (avtoinjektor), ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo iz stekla tipa I s pritrjeno iglo velikosti 29 G in batno zaporko (bromobutilni kavčuk). Peresnik je ročni pripomoček za enkratno uporabo z mehanskim injiciranjem.

Pakiranja: 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, pakiranih v pretisnem omotu iz PVC/PE, z 1, 2 ali 6 alkoholnimi zloženci.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. novembra 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Libmyris 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)
bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Libmyris je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), vključno z metotreksatom, ni zadosten;
- zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso prejeli metotreksata.

Zdravilo Libmyris 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.

Psoriaza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova bolezen

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

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih, 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 Libmyris 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih, 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 Libmyris je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

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

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo

uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

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

Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

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

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Libmyris za odrasle je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku.

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 Libmyris 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 Libmyris pri odraslih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali z eno 80 mg injekcijo na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan. Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočila se, da med zdravljenjem z zdravilom Libmyris bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

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

Če je potrebno z zdravljenjem preiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Libmyris 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 začetna shema odmerjanja zdravila Libmyris je pri odraslih 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 (odmerek lahko aplicirate z dvema 80 mg injiciranjema na en dan ali z enim 80 mg injiciranjem na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med začetkom terapije večje.

Po začetku zdravljenja je priporočeni odmerek 40 mg v obliki subkutane injekcije vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Libmyris, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Libmyris znova uvesti. Izkušeni s ponovno uporabo po več kot 8. tednih od prejšnjega odmerka je malo.

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

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Libmyris 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Libmyris 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 začetna shema odmerjanja zdravila Libmyris je pri odraslih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (odmerek se lahko da v dveh 80 mg injicijah v enem dnevu ali v eni 80 mg injiciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Po začetnem 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka adalimumaba 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, zdravljenja z zdravilom Libmyris ni priporočljivo nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Libmyris za odrasle z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne uporabljati en teden po začetnem odmerku. Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku. O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Libmyris 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 Libmyris.

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

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati pediatrični bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba pri otrocih s psorizo v plakih, starih 4-17 let, je bila potrjena. Priporočljivi odmerek zdravila Libmyris je največ 40 mg na en odmerek.

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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Libmyris 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 Libmyris znova uvesti, kot je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ocenjevati (glejte podatke za odrasle 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 Libmyris pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Libmyris se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu 	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu 	40 mg vsak drugi teden

* Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg.

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

- ≥ 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, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati pediatrični bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Libmyris pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Libmyris se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije) 	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije) 	• 80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Libmyris, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

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

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Libmyris pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Libmyris se odmerja v obliki subkutane injekcije.

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

Preglednica 3: Odmerjanje adalimumaba pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

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

Na začetku zdravljenja z zdravilom Libmyris se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi začetni (polnilni) odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg začetni (polnilni) odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi začetnega (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 Libmyris se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki omogočajo tak odmerek.

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

Zdravljenja z zdravilom Libmyris 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 Libmyris pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidiodomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Libmyris 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 Libmyris prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo adalimumaba 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 prejeli adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

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

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

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

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Libmyris razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za

tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

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

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

Druge oportunistične okužbe

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

Če se pri bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Libmyris 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 prejeli 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 Libmyris 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 Libmyris, 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 Libmyris prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Libmyris 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 Libmyris. Znana je povezava med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libmyris 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 Libmyris nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

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

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

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

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

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih, 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 zdravila Libmyris. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Libmyris, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno

med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih 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 Libmyris 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 Libmyris.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli 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 zdravilom Libmyris opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Libmyris

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

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazili poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Libmyris uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Libmyris 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 Libmyris prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

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

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

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

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (t.j. 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 Libmyris potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

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

Starejši

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

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritidom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritidom in psoriatičnim artritidom, 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 adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi prirojenimi nepravilnostmi. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim prirojeno napako 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, manjše prirojene nepravilnosti, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovno raziskave.

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

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

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

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0,1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralni uporabi so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Libmyris 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 Libmyris ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Libmyris se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9506 bolnikih v nadzorovanih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom, (AS in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazom, HS in uveitisom. Nadzorovane študije, ki podpirajo vlogo za

pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med nadzorovanim obdobjem prejeli adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem prejeli placebo ali primerjalno učinkovino.

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženim pri odraslih.

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 4, spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe 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**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija ¹⁾
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom ¹⁾ , karcinom Merklvih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹⁾ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, Guillain-Barréjev sindrom) ¹⁾
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje očesnih vek, otekanje oči
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt ¹⁾ aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹⁾ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, pleuralna efuzija ¹⁾
	redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holeritiza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	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 psoriazom) ¹⁾ , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija ¹⁾ , srbenje,
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹⁾
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	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

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa ²⁾
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

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

** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah

¹⁾ Vključno s podatki iz spontanega poročanja

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

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 nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so prejeli adalimumab, in 7,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na mestu injiciranja uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V nadzorovanih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli 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.

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

V nadzorovanih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi, 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 preskušnji adalimumaba zdravljeni izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušnju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psorizao v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem adalimumaba izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušnji adalimumaba izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V nadzorovanih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z adalimumabom pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, AS, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psorizao, HS, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 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 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj nadzorovane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju trženja od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih v obdobju 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 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikovo se je po prekinitvi zdravljenja

izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

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

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

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

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

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

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

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

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

V nadzorovanih preskušanjih 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 $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

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

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

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

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 tumorjne- nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04.

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro nadzorovanih 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 artritismom, 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 prejeli odmerek 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

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

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritismom, 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 prejela injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden prejela 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden prejela 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 prejeli 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 artritismom, 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, ki še niso prejeli metotreksata in so imeli zmerno do hudo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let prejeli 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Študiji revmatoidnega artritisa VI in VII sta vsaka ocenili po 60 bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritismom, 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 prejeli terapije z biološkimi zdravili in so začeli z zdravljenjem z adalimumabom 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli enkratni odmerek adalimumaba 40 mg/0,8 ml ali adalimumab 40 mg/0,4 ml, 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. Primarna končna točka študij revmatoidnega artritisa VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z vizualno analogno lestvico (VAS) 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 5.

Preglednica 5: Odziv po ACR v študijah, nadzorovanih s placebom (odstotek bolnikov)

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

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

^b adalimumab 40 mg vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab v primerjavi s placebom

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število 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 adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično 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 prejeli 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 6).

Preglednica 6: 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 adalimumab/metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U.

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

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

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

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so prejeli 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 adalimumab/metotreksat 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.

Radiografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III prejeli adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali radiografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so prejeli

adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 7) statistično značilno manj radiografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so prejeli 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 radiografsko 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 radiografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 7: Povprečne radiografske spremembe v 12. mesecih študije revmatoidnega artritisa III

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

^ametotreksat

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

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili radiografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Povprečne radiografske spremembe po 52. tednih študije revmatoidnega artritisa V

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

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

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije adalimumab/metotreksat 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 prejeli monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

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

Kakovost življenja in telesna funkcija

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

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

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 na vizualni analogni lestvici 3,7 cm, v primerjavi z 1,2 cm, na lestvici od 0 do 10 cm, $p < 0,001$). To je predstavljalo 84 % srednjega zmanjšanja bolečine na mestu injiciranja.

Psoriza

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

Študija pri psorizi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začeni en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji prejeli 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 prejeli 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 psorizii II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so prejeli 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 prejeli metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI \geq 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

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

V študijah pri psorizii I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 9 in 10).

Preglednica 9: Študija pri psorizii I (REVEAL) - Rezultati učinkovitosti po 16. tednih

	placebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 814 n (%)
PASI \geq 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.		
^b p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom		

Preglednica 10: Študija pri psorizii II (CHAMPION) - Rezultati učinkovitosti po 16. tednih

	placebo N = 53 n (%)	metotreksat N = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 108 n (%)
PASI \geq 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab v primerjavi s placebom			
^b p < 0,001 adalimumab v primerjavi z metotreksatom			
^c p < 0,01 adalimumab v primerjavi s placebom			
^d p < 0,05 adalimumab v primerjavi z metotreksatom			

V študiji pri psorizii 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 prejeli 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 psorizae I prejelo stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v

odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega 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 nezaslepljenega 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 doseglo 93 od 349 (26,6 %) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden ter so jih ocenili 12 tednov po povečanju odmerka.

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

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih z zmerno do hudo psoriaro nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 11). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psoriaro nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 11: Študija pri psoriazii IV - Rezultati učinkovitosti po 16., 26. in 52. tednih

Končna točka	16. teden Nadzorovana s placebom		26. teden Nadzorovana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom					

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Klinični odziv

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

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

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

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	Adalimumab 40 mg vsak teden
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %) ***
≥30% zmanjšanje bolečine na koži ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N=111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7 %) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, adalimumab v primerjavi s placebom				
^a Med vsemi randomiziranimi bolniki.				
^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.				

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

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glej preglednico 13).

Preglednica 13: Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70	Adalimumab 40 mg vsak teden N = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
<p>a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja.</p> <p>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”).</p>			

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

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

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah. Dovoljeni so bili sočasni stabilni odmerki aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso prejeli 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 14.

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

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso prejeli infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že prejeli infliksimab	
	placebo N = 74	adalimumab 80/40 mg N = 75	adalimumab 160/80 mg N = 76	placebo N = 166	adalimumab 160/80 mg N = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom.					
* p < 0,001					
** p < 0,01					

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

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

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

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

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
26. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom			
** p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom			
^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno prejeli adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno prejeli 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 nadzorovanih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli 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 prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je prejelo 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 16.

Preglednica 16: Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II (odstotek bolnikov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden
52. teden	N = 246	N = 248
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 ;

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso prejeli anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC-III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacij iz vseh razlogov in hospitalizacij, povezanih 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 hospitalizacijo, povezano 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 z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo nadzorovanih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom uporabe 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 prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 17). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 17: Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	N	Neuspeh N (%)	Srednji čas do neuspeha (meseči)	RT ^a	IZ 95 % za RT ^a	P Vrednost ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

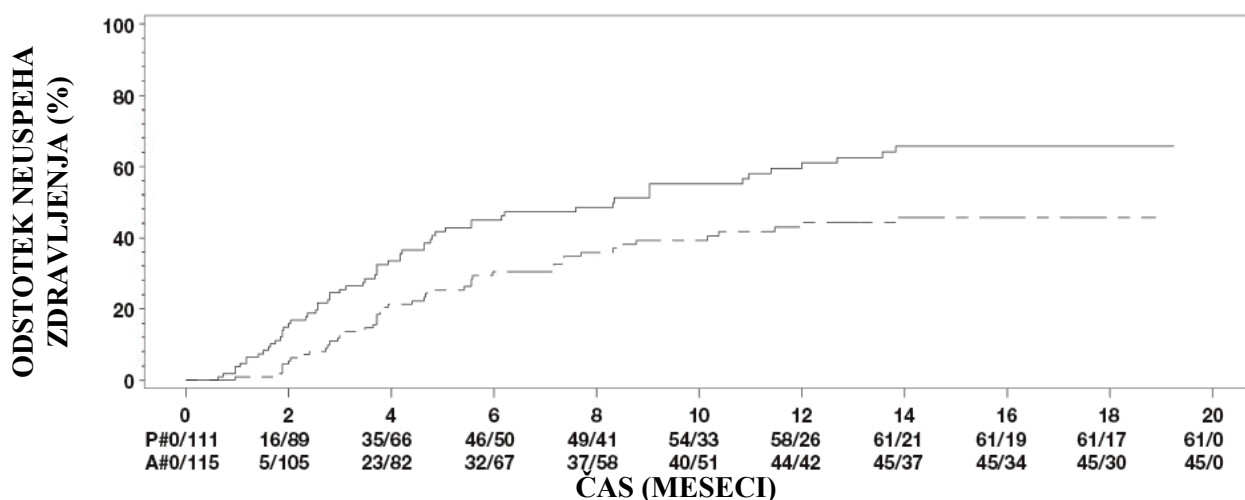
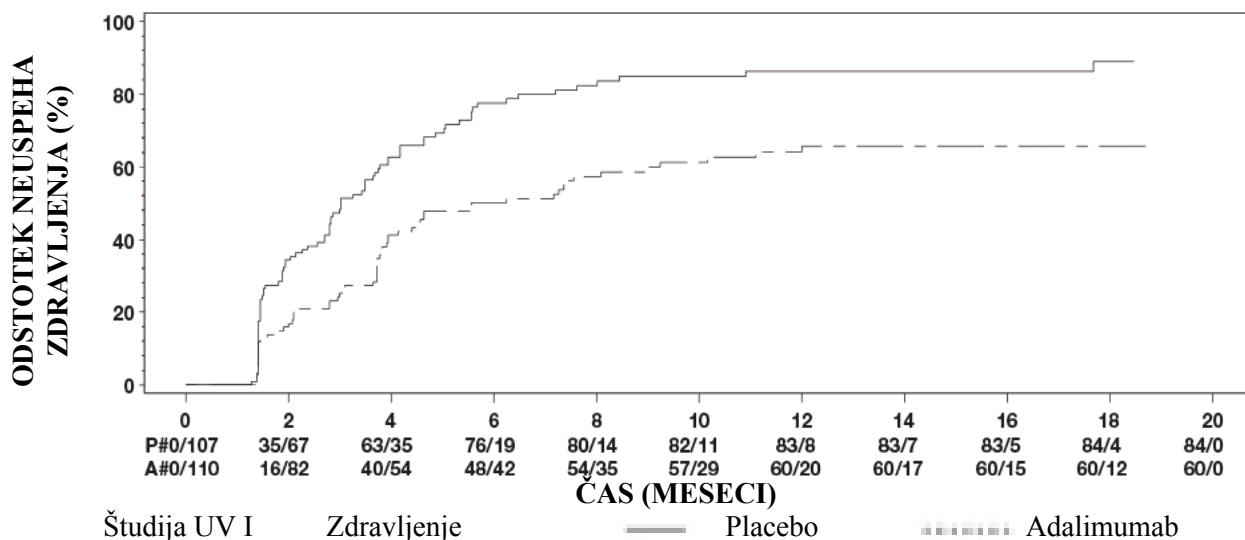
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

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

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

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

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



Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

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

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nenadzorovani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % obeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

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

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

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 s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravitelne učinkovine bistveno podobni kot pri odraslih, 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 indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30 . Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki $z \geq 40$ 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 18.

Preglednica 18: Vzdrževalni režim

Masa bolnika	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 19. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 20.

Preglednica 19: 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 teden dan N = 95	P vrednost*
26.teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52.teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

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

Preglednica 20: 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 imunomodulatorji²	N=60	N=57	
52.teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	N=15	N=21	
26.teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52.teden	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

³definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije, na vsaj 2 zaporednih obiskih 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 kakovosti življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

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

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje.

Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF.

Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejeli kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

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

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

so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejeli placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

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

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

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS \leq 2 brez posamezne podocene $>$ 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo \leq 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 21.

Preglednica 21: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

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

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

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

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

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

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

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo \geq 3 točke in \geq 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo \leq 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 22).

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Adalimumab^a Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumab^b Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)

Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

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

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

^c Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejeli kortikosteroide

Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za 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 \geq 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI $<$ 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 23).

Preglednica 23: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Adalimumab ^a Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	Adalimumab ^{b,c} Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Adalimumab ^d Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	Adalimumab ^e Največ 40 mg vsak teden N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in adalimumab 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^c Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom adalimumaba 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih 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 PMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

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

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

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

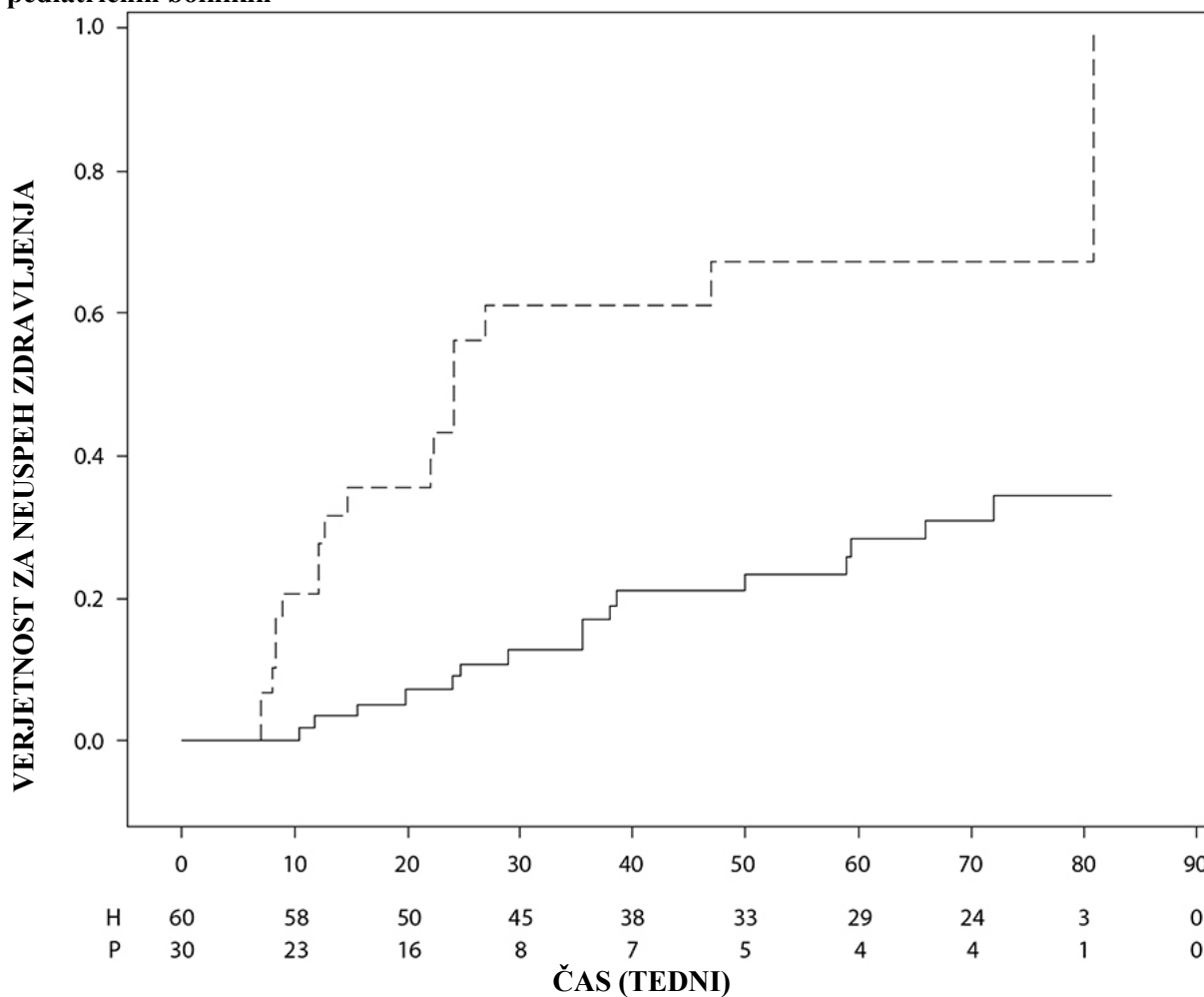
Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, nadzorovani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom,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

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

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 1, $p < 0,0001$ 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-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Zdravljenje ----- Placebo _____ Adalimumab
 Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = adalimumab (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

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

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih 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 pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

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

Pri odraslih s HS doseže odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimumaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija 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 entezitizom). 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 prejeli vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

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

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

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so prejeli vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

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

Pri odraslih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 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 PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% IZ: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psorizao v plakah 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 $\mu\text{g/ml}$ (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navidezному 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 protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Posamezna napolnjena injekcijska brizga se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 25 °C za obdobje do 30 dni. Napolnjeno injekcijsko brizgo je treba zavreči, če se ne uporabi v 30 dneh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,8 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi iz stekla tipa I s pritrjeno iglo velikosti 29 G, podaljšanimi prirobnicami za prste in varovalom za iglo ter varovalnim pokrovčkom z batno zaporko (bromobutilni kavčuk).

Pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga, pakirana v pretisnem omotu iz PVC/PE, z 1 alkoholnim zložencem.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1590/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. novembra 2021

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandija

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

V natisnjem 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 tveganja (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Opozorilna kartica za bolnika (za odrasle in otroke) vsebuje naslednje ključne podatke:

- okužbe, vključno s tuberkulozo,
- rak,
- težave živčnega sistema,
- cepljenja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE****1. IME ZDRAVILA**

Libmyris 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 klorid, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec
2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca
6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjeno 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Libmyris 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

40 mg/0,4 ml

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

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Libmyris 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 NAPOLNJENEGA PERESNIKA****1. IME ZDRAVILA**

Libmyris 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

natrijev klorid, saharoza, polisorbit 80, voda za injicije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik

1 alkoholni zloženec

2 napolnjena injekcijska peresnika

2 alkoholna zloženca

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov

6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Libmyris 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

40 mg/0,4 ml

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

NALEPKA NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Libmyris 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****1. IME ZDRAVILA**

Libmyris 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.
Napolnjeno 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

EU/1/21/1590/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Libmyris 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU
BESEDILO NA HRBTU OMOTA**

1. IME ZDRAVILA

Libmyris 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

80 mg/0,8 ml

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

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Libmyris 80 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

80 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Libmyris in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris**.
- 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 Libmyris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris
3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Libmyris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Libmyris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Libmyris vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Libmyris se uporablja 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 (psorijaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

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

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Libmyris zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

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

Zdravilo Libmyris lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepov, ki jo povzroči vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali naj se zdravilo Libmyris uporablja z metotreksatom ali samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje dobili zdravilo Libmyris.

Vaš zdravnik se bo odločil, ali naj se zdravilo Libmyris uporablja z metotreksatom ali samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost. Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste za zdravljenje dobili zdravilo Libmyris.

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 Libmyris se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Psoriatični artritis

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

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Libmyris lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepov, ki jo povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je 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.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih in
- hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

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

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih 12 do 17 let.

Zdravilo Libmyris lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste dobili zdravilo Libmyris.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Neinfekcijski uveitis

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

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris

Ne uporabljajte zdravila Libmyris:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge resne okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer 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 Libmyris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

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

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali lokalizirano okužbo na enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Libmyris posvetujte z zdravnikom. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo
 - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
 - hudo okužbo krvi (sepsa)

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če opazite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Libmyris.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Libmyris. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Libmyris. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če opazite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

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

Hepatitis B

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

Kirurški poseg ali poseg na zobeh

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Libmyris. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Libmyris.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Libmyris ne sme uporabljati.
 - Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
 - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libmyris opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
 - Če ste prejeli zdravilo Libmyris med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Libmyris, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Libmyris, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Libmyris, 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 svojega zdravnika. On se bo odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledice

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo blage podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo blede, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Rak

- Med bolniki (otroki in odraslimi), ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF, 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 (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Libmyris, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki uporabljajo adalimumab, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Libmyris.
 - Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri raka, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

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

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Libmyris opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Libmyris

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

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Libmyris ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:

- anakinro
- abatacept

Zdravilo Libmyris se lahko uporablja skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (na primer sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

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 Libmyris.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Libmyris se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za prirojene napake, če je mati jemala adalimumab Libmyris med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba Libmyris niso jemale.
- Zdravilo Libmyris se lahko uporablja med dojenjem.
- Če uporabite zdravilo Libmyris 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 uporabljali zdravilo Libmyris, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Libmyris ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Libmyris se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Libmyris vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris

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

Priporočeni odmerki zdravila Libmyris za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Libmyris, če potrebujete drugačen odmerek.

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

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 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 ne bo ustrezen, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po nadaljnih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi	Vaš zdravnik lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.*

	teden.	
--	--------	--

* Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Libmyris. Zdravilo Libmyris se lahko uporablja tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Vaš zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Libmyris v

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Libmyris se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Libmyris, so navedena v poglavju 7 »Navodila za uporabo«.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Libmyris, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Libmyris pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Libmyris

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

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Libmyris, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Libmyris.

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 vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris.

Svojemu zdravniku takoj povejte, 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 telesni dejavnosti 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
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, ki nakazujejo boleznj krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo adalimumaba:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, otekllostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaji
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom)
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe 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
- težave s spanjem
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesnih vek in otekanje oči
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek pospešenega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematomi (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluxa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaji
- 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 (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- slabše celjenje

Občasni (pojavi 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
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara 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
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- huda alergijska reakcija s šokom

- multipla skleroza
- boleznj živčevja (kot je vnetje očesnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaji)
- edem obraza (otekanje obraza), povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaji)
- sindrom, podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaji)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnovranični 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 izpuščaji, 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic
- nizke krvne vrednosti trombocitov
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti natrija
- nizke krvne vrednosti kalcija
- nizke krvne vrednosti fosfata
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti kalija

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

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov

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 Libmyris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatli poleg oznake "EXP". 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 Libmyris hranite pri temperaturi 20 °C - 25 °C za največ do 30 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri temperaturi 20 °C - 25 °C, **morate brizgo porabiti v 30 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 uporabljajte, če je tekočina motna, razbarvana ali vsebuje kosmiče ali delce.

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 Libmyris

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, saharoza, polisorbit 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Libmyris in vsebina pakiranja

Zdravilo Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.

Eno pakiranje vsebuje 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih brizg, pakiranih v pretisnih oмотih, z 1, 2 ali 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalca

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

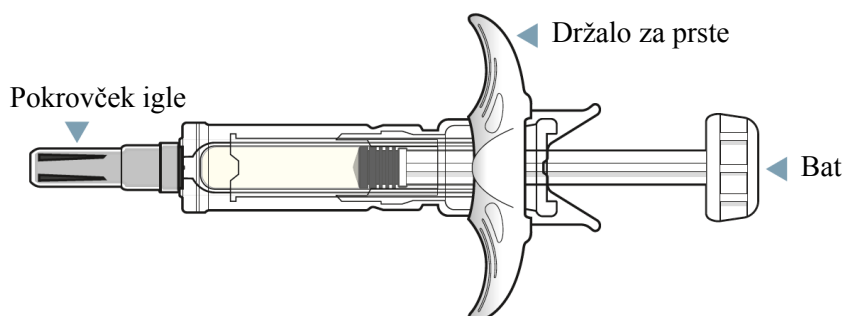
7. Navodila za uporabo

NAVODILA ZA UPORABO

Zdravilo Libmyris (adalimumab) napolnjena injekcijska brizga 40 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje, za subkutano uporabo

Pred uporabo zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo natančno preberite ta navodila

Zdravilo Libmyris, napolnjena injekcijska brizga



Pomembne informacije, ki jih morate vedeti, preden si boste injicirali zdravilo Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- **Ne uporabite** injekcijske brizge in pokličite zdravstvenega delavca ali farmacevta, če:
 - je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
 - je pretekel rok uporabnosti
 - je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi
 - je napolnjena injekcijska brizga padla ali se zdrobila
- Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Libmyris shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Za informacije o shranjevanju zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo glejte poglavje 5 v navodilu za uporabo.

Pred injiciranjem:

Zdravstveni delavec vam naj pokaže, kako prvič uporabiti zdravilo Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo.

Trenutne uporabe injekcijske brizge z adalimumabom:

Tudi če ste v preteklosti uporabljali druge injekcijske brizge z adalimumabom na trgu, ta navodila v celoti preberite, da boste razumeli, kako pravilno uporabljati ta pripomoček, preden si poskusite zdravilo injicirati.

Imate vprašanja glede zdravila Libmyris, napolnjena injekcijska brizga?

Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

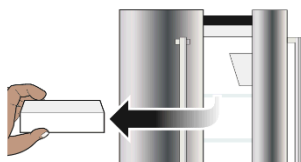
Priprava zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga na injiciranje

1. KORAK: Vzemite injekcijsko brizgo iz hladilnika in jo 15–30 minut ogrevajte do temperature 20 °C - 25 °C

1.1 Zdravilo Libmyris vzemite iz hladilnika (glejte sliko A).

1.2 Pustite, da se zdravilo Libmyris pred injiciranjem 15 do 30 minut ogreva do temperature 20 °C - 25 °C (glejte sliko B).

- Sivega pokrovčka igle **ne** odstranite, dokler se zdravilo Libmyris ogreva na 20 °C do 25 °C.
- Zdravila Libmyris **ne** segrevajte na noben drug način. Na primer, **ne** uporabljajte mikrovalovne pečice ali vroče vode.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če je tekočina zmrznila (četudi se je odtajala).



Slika A



Slika B

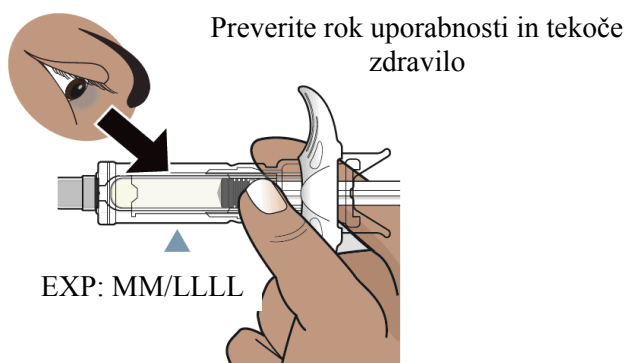
2. KORAK: Preverite rok uporabnosti in tekoče zdravilo

2.1 Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (glejte sliko C).

- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je rok uporabnosti (EXP) napolnjene injekcijske brizge potekel.

2.2 Preverite tekoče zdravilo v injekcijski brizgi in se prepričajte, da je bistro in brezbarvno (slika C).

- **Ne** uporabite injekcijske brizge in pokličite zdravstvenega delavca ali farmacevta, če je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce.

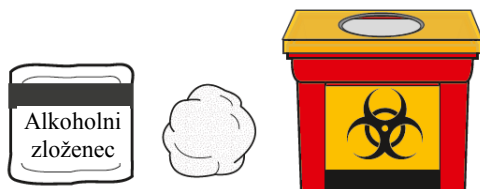


Slika C

3. KORAK: Pripravite potrebščine in si umijte roke

3.1 Na čisto, ravno površino položite naslednje (glejte sliko D):

- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in alkoholni zloženeč
- 1 kos vate ali zloženeč iz gaze (ni priloženo)
- Posodo za ostre odpadke, odporno proti prebadanju (ni priložena). Glejte 9. korak.



Slika D

3.2 Umijte in osušite si roke (glejte sliko E).



Slika E

Injiciranje zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga

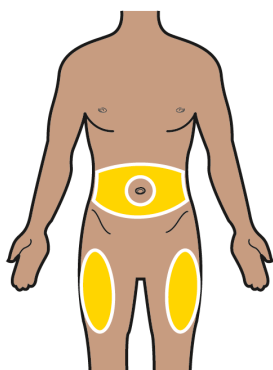
4. KORAK: Izberite in očistite mesto injiciranja

4.1 Izberite mesto injiciranja (glejte sliko F):

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- Najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.

4.2 Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi (glejte sliko G).

- Ne injicirajte skozi oblačila.
- Ne injicirajte v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.



Slika F



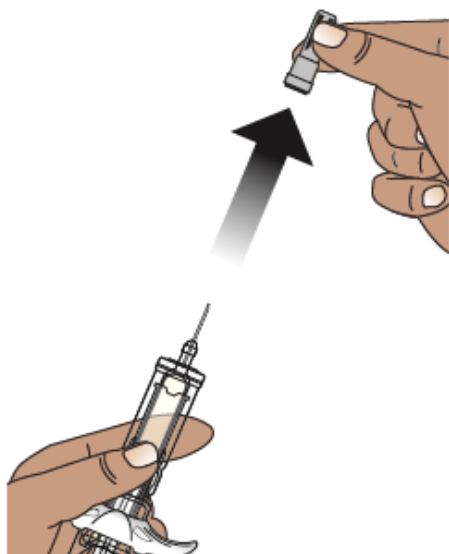
Slika G

5. KORAK: Odstranite pokrovček igle

5.1 Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki (glejte sliko H).

5.2 Z drugo roko nežno povlecite pokrovček igle naravnost z igle (glejte sliko H).

- Pokrovček igle zavržite.
- Pokrovčka ne natikajte ponovno.
- Igle se ne dotikajte s prsti in ne dovolite, da se igla česar koli dotakne.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo primite z iglo navzgor. V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda videli zrak. Počasi potisnite bat, da potisnete zrak skozi iglo.
- Na koncu igle boste morda videli kapljico tekočine. To je normalno.



Slika H

6. KORAK: Primite injekcijsko brizgo in stisnite kožo

6.1 Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem kot svinčnik (glejte sliko I). Bata v nobenem trenutku ne povlecite nazaj.

6.2 Nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja (trebuh ali stegno) z drugo roko (glejte sliko J). Kožo čvrsto držite.



Slika I



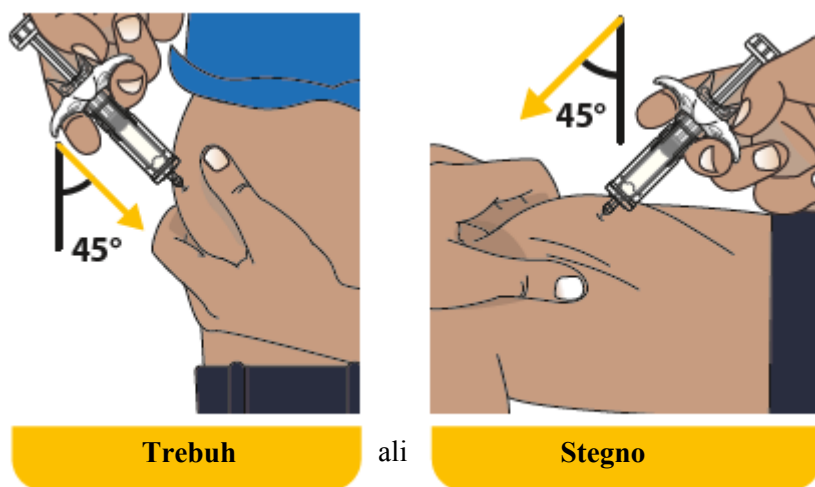
Slika J

7. KORAK: Injiciranje zdravila

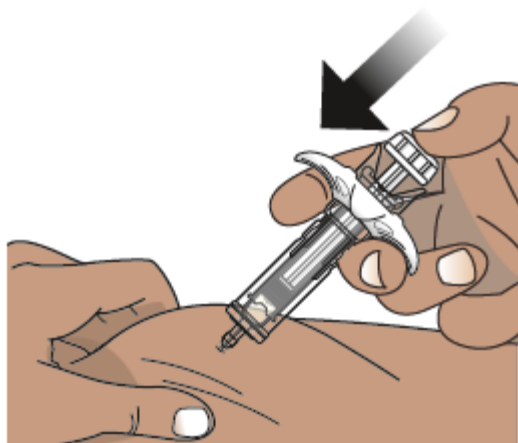
7.1 Iglo v celoti zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj s hitrim, kratkim gibom (glejte sliko K).

- Ko je igla v koži, spustite kožo.

7.2 Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte sliko L).



Slika K



Slika L

8. KORAK: Pustite, da napolnjena injekcijska brizga iglo izvleče iz kože

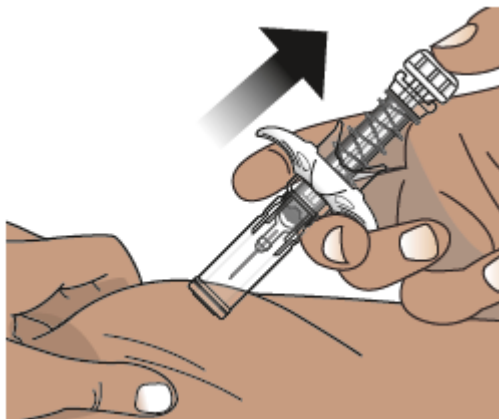
8.1 Počasi dvignite prst z bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil z mesta injiciranja v zaščito igle (glejte sliko M).

- Igla se ne bo umaknila, razen če je injicirana vsa tekočina. Če menite, da si niste injicirali celotnega odmerka, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Običajno je, da po umiku igle vidite vzmet okoli droga bata.

8.2 Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja kosem vate ali zloženc iz gaze.

- Ne drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.



Slika M

Odstranjevanje zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga

9. KORAK: Injekcijsko brizgo zavržite v posodo za ostre odpadke

9.1 Uporabljene igle, brizge in ostre predmete takoj po uporabi vstavite v posodo za odlaganje ostrih predmetov (glejte sliko N).

- Igel in injekcijskih brizg **ne** mečite (odstranjajte) med gospodinjske odpadke.

9.2 Pokrovček igle, alkoholno blazinico, kosem vate ali zloženc iz gaze in embalažo lahko odstranite med gospodinjske odpadke.



Slika N

Dodatne informacije o odstranjevanju

- Če nimate vsebnika za odstranjevanje ostrih odpadkov, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki je:
 - izdelan iz debele plastike,
 - ga lahko zaprete s tesno prilegajočim se pokrovom,
 - odporen proti prebadanju, da ostri predmeti ne morejo prodreti,
 - med uporabo pokončen in stabilen,
 - odporen na puščanje in
 - pravilno označen, da opozarja na nevarne odpadke znotraj vsebnika.

Ko je vaš vsebnik za odlaganje ostrih predmetov skoraj poln, sledite lokalnim smernicam glede pravilnega načina za odstranjevanje vsebnika za odlaganje ostrih predmetov.

Vsebnika za odlaganje ostrih predmetov **ne** vrzite med gospodinjske odpadke. Rabljenih vsebnikov za odlaganje ostrih predmetov **ne** reciklirajte.

Če imate kakršna koli vprašanja, se po pomoč obrnite na zdravstvenega delavca.

Navodilo za uporabo

Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Libmyris in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi **med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris**.
- 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 Libmyris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris
3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Libmyris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Libmyris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Libmyris vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Libmyris se uporablja 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 (psorijaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

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

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Libmyris zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

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

Zdravilo Libmyris lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Libmyris uporabljati z metotreksatom ali samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje dobili zdravilo Libmyris.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Libmyris uporabljati z metotreksatom ali samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste naprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste za zdravljenje dobili zdravilo Libmyris.

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 Libmyris se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Psoriatični artritis

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

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Libmyris lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepov, ki jo povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se

bolj prosto gibljejo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Luskavica (psoriza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krstave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih in
- hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličje) 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 Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Libmyris lahko zmanjša število vozličjev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Neinfekcijski uveitis

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

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris deluje tako, da zmanjša tako vnetje. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris

Ne uporabljajte zdravila Libmyris:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge resne okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer 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 Libmyris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

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

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali lokalizirano okužbo na enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Libmyris posvetujte z zdravnikom. Če niste prepričani, vprašajte svojega zdravnika.
- Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo
 - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
 - hudo okužbo krvi (sepsa)
- V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Libmyris.
- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

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

Tuberkuloza

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

Hepatitis B

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

Kirurški ali dentalni poseg

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

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Libmyris ne sme uporabljati.
 - Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
 - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libmyris opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
 - Če ste prejeli zdravilo Libmyris med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila

Libmyris, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Libmyris, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Libmyris, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, če se vam pojavljajo blage podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo blede, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroki in odraslimi), ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF, 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 (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Libmyris, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki uporabljajo adalimumab, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Libmyris.
 - Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

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

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Libmyris opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Libmyris

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

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Libmyris ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:

- anakinro
- abatacept

Zdravilo Libmyris se lahko uporablja skupaj z:

- metotreksatom
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

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 Libmyris.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Libmyris se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za prirojene napake, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Libmyris se lahko uporablja med dojenjem.
- Če uporabite zdravilo Libmyris 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 uporabljali zdravilo Libmyris, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Libmyris ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Libmyris se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Libmyris vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris

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

Priporočeni odmerki zdravila Libmyris za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Libmyris, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Libmyris nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni

		primeren, lahko zdravilo Libmyris uporabljate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Libmyris ne jemljete metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Libmyris 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
--	--	--

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.

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

Luskavica (psoriza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 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 ne bo ustrezen, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 40 mg, kateremu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 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 Libmyris 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam 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.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.*

	teden.	
--	--------	--

* Zdravilo Libmyris je na voljo samo v 40-mg napolnjeni injekcijski brizgi, 40-mg napolnjenem injekcijskem peresniku in 80-mg napolnjeni injekcijski brizgi, zato zdravila Libmyris ne morejo uporabljati bolniki, ki potrebujejo manjši odmerek od 40 mg.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Libmyris. Zdravilo Libmyris se lahko uporablja tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik vam lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Libmyris v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Libmyris se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Libmyris, so navedena v poglavju 7 »Navodila za uporabo«.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Libmyris, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Libmyris pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresnika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Libmyris

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Libmyris

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Libmyris, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Libmyris.

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 vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris.

Svojemu zdravniku takoj povejte, 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 telesni dejavnosti 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
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaji
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom)
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe 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
- težave s spanjem
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesnih vek in otekanje oči
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek pospešenega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematomi (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluxa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaji
- 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 (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- slabše celjenje

Občasni (pojavi 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 oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara 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
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- huda alergijska reakcija s šokom
- multipla skleroza
- bolezn živčevja (kot je vnetje očesnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- sindrom podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetnovranci limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna)
- karcinom 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic
- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic
- nizke krvne vrednosti trombocitov
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti natrija
- nizke krvne vrednosti kalcija
- nizke krvne vrednosti fosfata
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti kalija

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

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov

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 Libmyris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/škatli poleg oznake "EXP". 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 Libmyris hranite pri temperaturi od 20 °C do 25 °C za največ do 30 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri temperaturi od 20 °C do 25 °C, **morate peresnik porabiti v 30 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 uporabljajte, če je tekočina motna, razbarvana ali vsebuje kosmiče ali delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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 Libmyris

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, saharoza, polisorbitat 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Libmyris in vsebina pakiranja

Zdravilo Libmyris 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku z iglo (avtoinjektor), ki vsebuje

napolnjeno injekcijsko brizgo iz stekla s pritrjeno iglo in batno zaporko (bromobutilni kavčuk).
Peresnik je ročni pripomoček za enkratno uporabo z mehanskim injiciranjem.

Eno pakiranje vsebuje 1, 2 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov, pakiranih v pretisnem omotu,
z 1, 2 ali 6 alkoholnimi zloženci.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalca

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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

NAVODILA ZA UPORABO

Libmyris (adalimumab) napolnjen injekcijski peresnik 40 mg/0,4 ml raztopina za injiciranje, za subkutano uporabo

Pred uporabo zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo natančno preberite ta navodila

Pred injiciranjem

Zdravstveni delavec vam naj pokaže, kako prvič uporabiti zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo.

Morda ste v preteklosti uporabljali drug injekcijski peresnik z adalimumabom na trgu. Ta injekcijski peresnik deluje drugače kot drugi injekcijski peresniki. Prosimo, da v celoti preberete ta navodila za uporabo, da boste razumeli, kako pravilno napolniti injekcijski peresnik zdravila Libmyris pred injiciranjem.

Pomembne informacije

Ne uporabite injekcijskega peresnika in pokličite zdravstvenega delavca ali farmacevta, če:

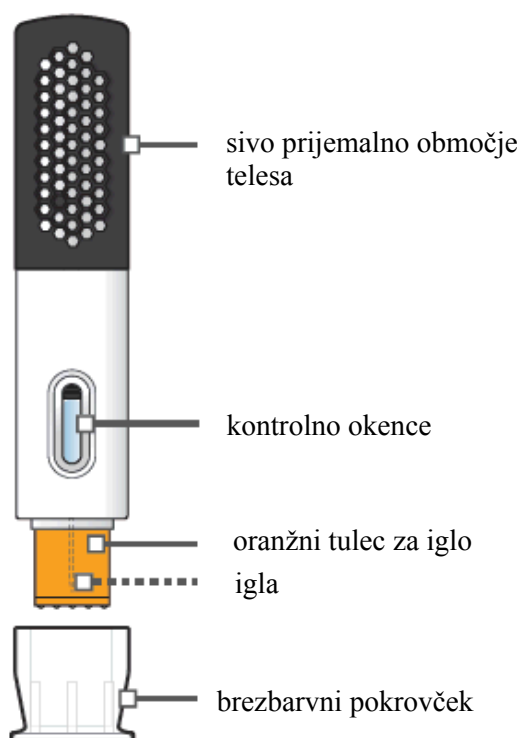
- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
- je pretekel rok uporabnosti
- pero je ostalo na neposredni sončni svetlobi
- pero je padlo ali se je zdrobilo

Brezbarvni pokrovček odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo shranjujte zunaj dosega otrok.

Pred uporabo zdravila Libmyris, napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo preberite navodila na vseh straneh.

Za informacije o shranjevanju zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo glejte poglavje 5 v navodilu za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik z zdravilom Libmyris

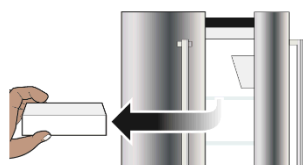


Kako naj shranjujem zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo?
 Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo shranjujte v originalni škatli v hladilniku pri temperaturi med 2 °C do 8 °C. Po potrebi, na primer če potujete, lahko zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik shranjujete tudi pri temperaturi od 20 °C do 25 °C za do **30 dni**.

Za več podrobnosti glejte poglavje 5 navodila za uporabo.

1. KORAK: Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz hladilnika in pustite, da se pred injiciranjem 15 do 30 minut ogreva pri temperaturi 20 °C - 25 °C

1a. korak Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik vzemite iz hladilnika (glejte sliko A).



Slika A

1b. korak Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik pustite 15 do 30 minut pred injiciranjem na temperaturi 20 °C - 25 °C (glejte sliko B).



Slika B

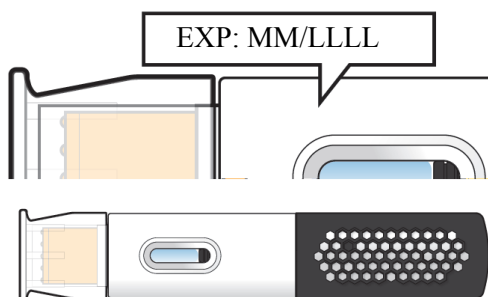
- Brezbarvnega pokrovčka **ne** odstranite, medtem ko se zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik ogreva na temperaturo 20 °C - 25 °C.
- Zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik **ne** segrevajte na noben drug način. Na primer, **ne** uporabljajte mikrovalovne peči ali vroče vode.

- Ne uporabljajte napoljenega injekcijskega peresnika, če je tekočina zmrznila (četudi se je odtajala)

2. KORAK: Preverite rok uporabnosti, pripravite potrebščine in si umijte roke

2a. korak Preverite rok uporabnosti na zdravilu Libmyris napolnjen injekcijski peresnik (glejte sliko C).

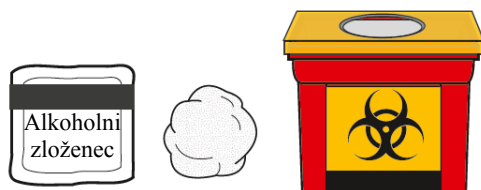
Ne uporabite zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik, če je rok uporabnosti potekel.



Slika C

2b. korak Na čisto, ravno površino položite naslednje (glejte sliko D):

- 1 zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik in alkoholni zloženelec
- 1 kosom vate ali zloženelec iz gaze (ni priloženo)
- Posodo za ostre odpadke, odporno proti prebadanju (ni priložena). Za navodila o odstranjevanju (odlaganju) zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik glejte 9. korak na koncu teh navodil.



Slika D

2c. korak Umijte in osušite si roke (glejte sliko E).

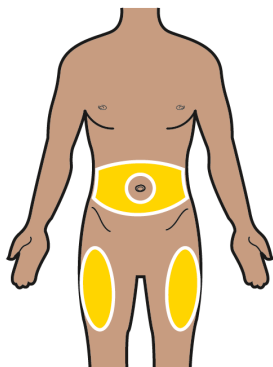


Slika E

3. KORAK: Izberite in očistite mesto injiciranja

3a. korak Izberite mesto injiciranja (glejte sliko F):

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- Vsaj 3 cm od zadnjega mesta injiciranja.



Slika F

3b. korak Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi (glejte sliko G).



Slika G

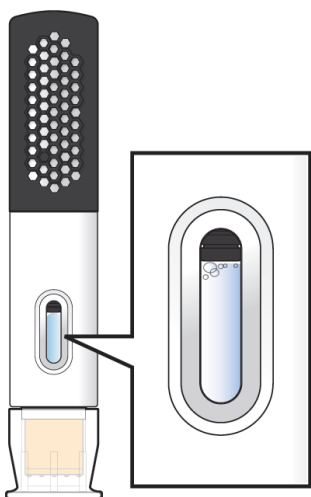
Ne injicirajte skozi oblačila.

Ne injicirajte v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.

4. KORAK: Skozi kontrolno okence preglejte zdravilo

4a. korak Zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik držite tako, da gleda sivo prijemalno območje telesa navzgor. Preglejte skozi kontrolno okence (glejte sliko H).

- Normalno je, da v okencu vidite 1 zračni mehurček ali več.
- Prepričajte se, da je tekočina bistra in brezbarvna.



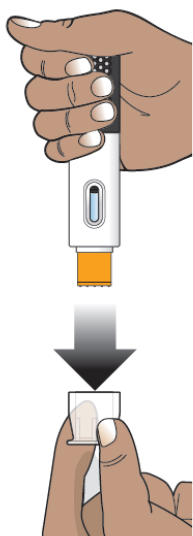
Slika H

Zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik **ne** uporabite, če je tekočina motna ali ima delce. Zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik **ne** uporabite, če je padlo ali se je zdrobilo.

5. KORAK: Odstranite brezbarvni pokrovček

5a. korak Brezbarvni pokrovček povlecite navpično navzdol (glejte sliko I).

Normalno je, da iz igle izstopi nekaj kapljic tekočine.



Slika I

5b. korak Zavržite brezbarvni pokrovček.

Brezbarvnega pokrovčka **ne** nameščajte nazaj na peresnik. S tem lahko iglo poškodujete. Po odstranitvi prozornega pokrovčka je injekcijski peresnik pripravljen za uporabo.

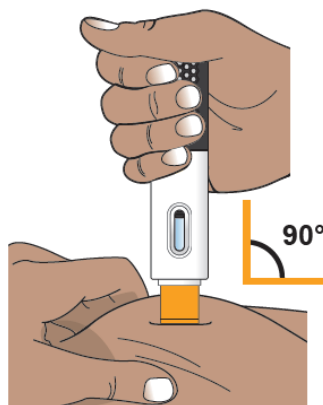
5c. korak Obrnite zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik tako, da gleda oranžni tulec za iglo proti mestu injiciranja.

6. KORAK: Uščipnite kožo in postavite zdravilo Libmyris napolnjen injekcijski peresnik na mesto injiciranja

6a. korak Stisnite kožo na mestu injiciranja tako, da se izboči, in jo čvrsto držite.

6b. korak Postavite oranžni tulec za iglo ravno (kot 90°) na mesto injiciranja (glejte sliko J).

Peresnik držite tako, da vidite kontrolno okence.



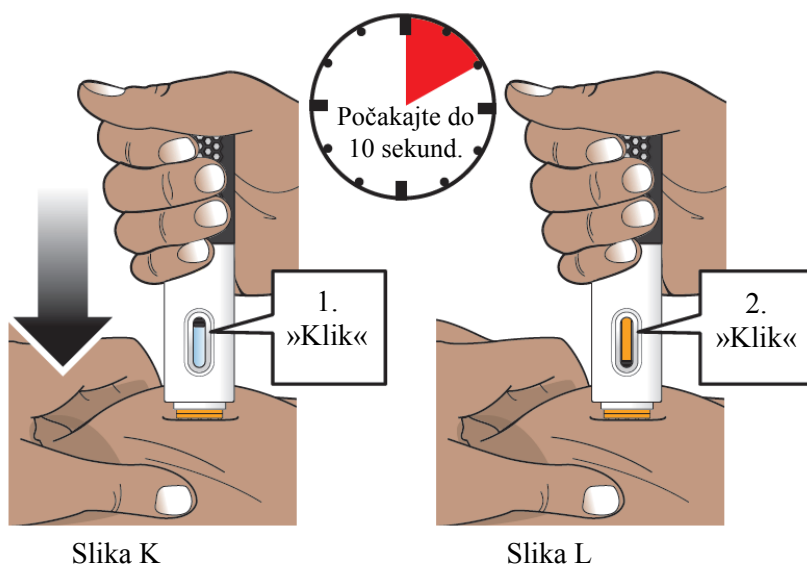
Slika J

7. KORAK: Dajanje injekcije

7a. korak Peresnik potisnite in ga še naprej potiskajte navzdol proti mestu injiciranja (glejte sliko K).

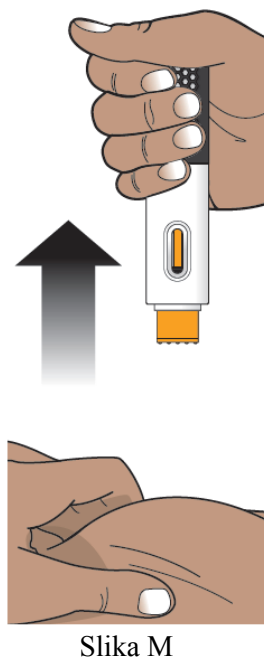
- Prvi »klik« pomeni začetek vbrizga (glejte sliko K). Po prvem »kliku« lahko traja do 10 sekund, da se injiciranje konča.
- Peresnik še naprej potiskajte na mesto injiciranja.
- Injiciranje je končano, ko se oranžni indikator neha premikati in boste lahko zaslišali drugi »klik« (glejte sliko L).

Peresnika **ne** dvignite in ne popuščajte pritiska na mestu injiciranja, dokler niste prepričani, da je injiciranje končano.



8. KORAK: Odstranjevanje zdravila Libmyris napolnjen injekcijski peresnik s kože in nega

8a. korak Ko je injiciranje končano, počasi izvlecite napolnjen injekcijski peresnik zdravila Libmyris iz kože. Oranžni tulec za iglo prekrije konico igle (glejte sliko M).



Če je na mestu injiciranja več kot nekaj kapljic tekočine, se za pomoč obrnite na zdravstvenega delavca.

8b. korak Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja kosem vate ali zloženec iz gaze. **Ne drgnite.**
Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

9. KORAK: Kako naj odstranim uporabljen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Libmyris?

9a. korak Uporabljene igle, peresnike in ostre predmete takoj po uporabi vstavite v posodo za odlaganje ostrih predmetov (glejte sliko N).

Injekcijskega peresnika ne zavržite (odstranite) med gospodinjske odpadke.

9b. korak Brezbarvne pokrovčke, alkoholno blazinico, kosem vate ali zloženec iz gaze in embalažo lahko odstranite med gospodinjske odpadke.



Slika N

Če nimate vsebnika za odstranjevanje ostrih odpadkov, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki je:

- izdelan iz debele plastike,
- ga lahko zaprete s tesno prilegajočim se pokrovom,
- odporen proti prebadanju, da ostri predmeti ne morejo prodreti,
- med uporabo pokončen in stabilen,
- odporen na puščanje in
- pravilno označen, da opozarja na nevarne odpadke znotraj vsebnika.

Ko je vaš vsebnik za odlaganje ostrih predmetov skoraj poln, sledite lokalnim smernicam glede pravilnega načina za odstranjevanje vsebnika za odlaganje ostrih predmetov.

Vsebnika za odlaganje ostrih predmetov **ne** vrzite med gospodinjske odpadke.

Rabljenih vsebnikov za odlaganje ostrih predmetov **ne** reciklirajte.

Navodilo za uporabo

Libmyris 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Libmyris in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi **med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris**.
- 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 Libmyris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris
3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Libmyris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Libmyris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Libmyris vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- revmatoidnega artritisa
- luskavice (psoriaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Libmyris, adalimumab, je humano monoklonsko protiteleso. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Libmyris zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

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

Zdravilo Libmyris lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, če morate zdravilo Libmyris uporabljati samo ali z metotreksatom.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je 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.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa

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

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmerne do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Libmyris lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezn pri odraslih in
- zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezn pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zdravljenje Crohnove bolezn dobili zdravilo Libmyris.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Libmyris se uporablja za zdravljenje:

- zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmerne do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

Neinfekcijski uveitis

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

Zdravilo Libmyris 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 Libmyris deluje tako, da zmanjša tako vnetje. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Libmyris.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Libmyris

Ne uporabljajte zdravila Libmyris:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer 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 Libmyris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

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

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno lokalizirano okužbo na enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Libmyris posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, vprašajte svojega zdravnika.
- Med zdravljenjem z zdravilom Libmyris se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
 - tuberkulozo
 - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
 - hudo okužbo krvi (sepsa)

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Libmyris.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (na primer histoplazmoza, kokcidiomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Libmyris. Vi in vaš zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Libmyris. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali težave z zobmi.

Tuberkuloza

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

Hepatitis B

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

Kirurški ali dentalni poseg

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

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepjenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Libmyris ne sme uporabljati.

- Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
- Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Libmyris opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
- Če ste uporabljali zdravilo Libmyris med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Libmyris, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo uporabljali zdravilo Libmyris, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in ste zdravljeni z zdravilom Libmyris, mora vaš zdravnik vaše stanje okvare srca skrbo nadzirati. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se pri vas razvijejo novi simptomi srčnega popuščanja ali se ti poslabšajo (na primer kratka sapa ali otekanje nog), morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko uporabljate zdravilo Libmyris.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, blage podplutbe ali zlahka zakrvavite ali pa ste zelo blede, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroki in odraslimi), ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF, 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 (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
 - Če uporabljate zdravilo Libmyris, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki uporabljajo adalimumab, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
 - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Libmyris.
 - Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
 - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

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

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Libmyris opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Libmyris

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

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Libmyris ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:

- anakinro,
- abatacept.

Zdravilo Libmyris se lahko uporablja skupaj z:

- metotreksatom,
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (na primer sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje),
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

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 Libmyris.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Libmyris se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za prirojene napake, če je mati jemala adalimumab med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki adalimumaba niso jemale.
- Zdravilo Libmyris se lahko uporablja med dojenjem.
- Če uporabite zdravilo Libmyris 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 uporabljali zdravilo Libmyris, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Libmyris ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po uporabi zdravila Libmyris se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Libmyris vsebuje natrij

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

3. Kako uporabljati zdravilo Libmyris

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

Priporočeni odmerki zdravila Libmyris za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo jakost zdravila Libmyris, če potrebujete drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	40 mg vsaki drugi teden	<p>Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Libmyris nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Libmyris uporabljate samo.</p> <p>Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Libmyris ne jemljete metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Libmyris 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.</p>

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 injekcija v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv ne bo ustrezen, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam predpiše zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv na zdravilo Libmyris 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam 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.
--	--	---

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše prvi odmerek 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali eno 80 mg injekcijo na dan dva dni zapored), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Zdravilo Libmyris 80 mg v napolnjenem injekcijskem peresniku ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih s Crohnovo boleznijo in težo pod 40 kg, saj ni mogoče odmerjati odmerkov pod 80 mg.	

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam odmerek lahko poveča 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite adalimumab v svojem običajnem odmerku.
--	---	---

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	Koliko in kako pogosto uporabiti?	Opombe
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Libmyris. Zdravilo Libmyris se lahko uporablja tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Libmyris v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Libmyris se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Libmyris, so navedena v poglavju 7 ‘Navodila za uporabo’.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Libmyris, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Libmyris pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Libmyris

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Libmyris

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Libmyris, se morate posvetovati z zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Libmyris.

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 vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Libmyris.

Svojemu zdravniku takoj povejte, 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 telesni dejavnosti 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
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, 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 (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe 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
- težave s spanjem
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost

- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesnih vek in otekanje oči
- vertigo (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek pospešenega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematomi (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluxa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaj
- modrice
- vnetje kože (kot je ekcem)
- lomljivost nohtov na rokah in nogah
- povečano potenje
- izpadanje las
 - pojav ali poslabšanje psoriaze
- krči mišic
- kri v urinu
- težave z ledvicami
- bolečine v prsih
- edem (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- počasno celjenje

Občasni (pojavi 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 oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara 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
- srčni napad

- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- hude alergijske reakcije s šokom
- multipla skleroza
- boleznj živčevja (kot je vnetje očesnega živca in Guillain-Barréjev sindrom, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- Stevens-Johnsonov sindrom (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- 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 Merklvih celic (tip kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- odpoved jeter
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti belih krvnih celic

- nizke krvne vrednosti rdečih krvnih celic
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti belih krvnih celic
- nizke krvne vrednosti trombocitov
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti natrija
- nizke krvne vrednosti kalcija
- nizke krvne vrednosti fosfata
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti laktat dehidrogenaze
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti kalija

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

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov.

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 Libmyris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake "EXP". 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 Libmyris hranite pri temperaturi 20 °C - 25 °C za največ 30 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri temperaturi 20 °C - 25 °C, **morate brizgo porabiti v 30 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 uporabljajte, če je tekočina motna, razbarvana ali vsebuje kosmiče ali delce.

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 Libmyris

Učinkovina je adalimumab.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, saharoza, polisorbitat 80, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

Izgled zdravila Libmyris in vsebina pakiranja

Zdravilo Libmyris 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi z zaščito za iglo je na voljo kot sterilna raztopina 80 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Libmyris je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.

Eno pakiranje vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo, pakirano v pretisnem omotu, z 1 alkoholnim zložencem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

Proizvajalca

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Islandija

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

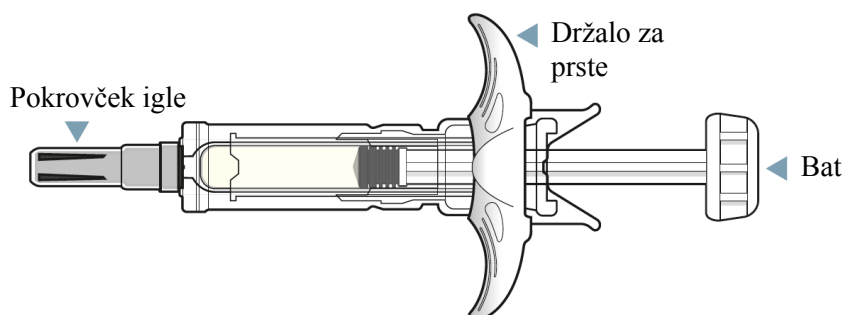
7. Navodila za uporabo

NAVODILA ZA UPORABO

Zdravilo Libmyris (adalimumab) napolnjena injekcijska brizga 80 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje, za subkutano uporabo

Pred uporabo zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo natančno preberite ta navodila

Zdravilo Libmyris, napolnjena injekcijska brizga



Pomembne informacije, ki jih morate vedeti, preden si boste injicirali zdravilo Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo

Pomembne informacije:

- Samo za subkutano injiciranje
- Ne uporabite injekcijske brizge in pokličite zdravstvenega delavca ali farmacevta, če:
 - je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
 - je pretekel rok uporabnosti
 - je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi
 - je napolnjena injekcijska brizga padla ali se zdrobila
- Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Libmyris shranjujte nedosegljivo otrokom.
- Za informacije o shranjevanju zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo glejte poglavje 5 v navodilu za uporabo.

Pred injiciranjem:

Zdravstveni delavec vam naj pokaže, kako prvič uporabiti zdravilo Libmyris napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo.

Trenutne uporabe injekcijske brizge z adalimumabom:

Tudi če ste v preteklosti uporabljali druge injekcijske brizge z adalimumabom na trgu, ta navodila v celoti preberite, da boste razumeli, kako pravilno uporabljati ta pripomoček, preden si poskusite zdravilo injicirati.

Imate vprašanja glede zdravila Libmyris, napolnjena injekcijska brizga?

Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

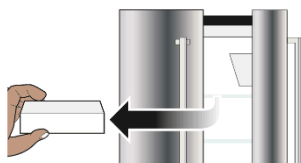
Priprava zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga na injiciranje

1. KORAK: Vzemite injekcijsko brizgo iz hladilnika in jo 15–30 minut ogrevajte do temperature 20 °C - 25 °C

1.1 Zdravilo Libmyris vzemite iz hladilnika (glejte sliko A).

1.2 Pustite, da se zdravilo Libmyris pred injiciranjem 15 do 30 minut ogreva do temperature 20 °C - 25 °C (glejte sliko B).

- Sivega pokrovčka igle **ne** odstranite, dokler se zdravilo Libmyris ogreva na 20 °C do 25 °C
- Zdravila Libmyris **ne** segrevajte na noben drug način. Na primer, **ne** uporabljajte mikrovalovne pečice ali vroče vode.
- **Ne** uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če je tekočina zmrznila (četudi se je odtajala)



Slika A



Slika B

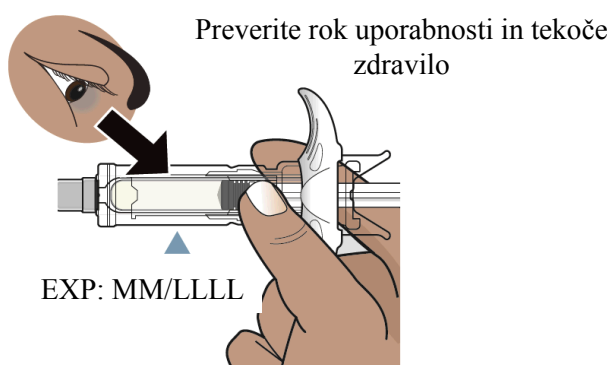
2. KORAK: Preverite rok uporabnosti in tekoče zdravilo

2.1 Preverite rok uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (glejte sliko C).

- **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je rok uporabnosti (EXP) napolnjene injekcijske brizge potekel.

2.2 Preverite tekoče zdravilo v injekcijski brizgi in se prepričajte, da je bistro in brezbarvno (slika C).

- **Ne** uporabite injekcijske brizge in pokličite zdravstvenega delavca ali farmacevta, če je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce.

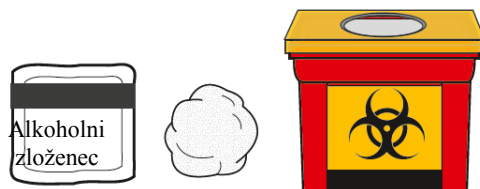


Slika C

3. KORAK: Pripravite potrebščine in si umijte roke

3.1 Na čisto, ravno površino položite naslednje (glejte sliko D):

- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in alkoholni zloženeč
- 1 kos vate ali zloženeč iz gaze (ni priloženo)
- Posodo za ostre odpadke, odporno proti prebadanju (ni priložena). Glejte 9. korak.



Slika D

3.2 Umijte in osušite si roke (glejte sliko E).



Slika E

Injiciranje zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga

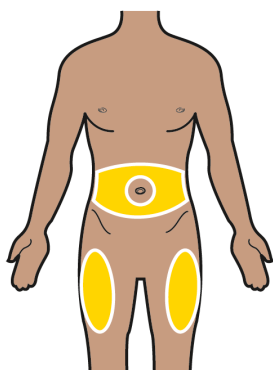
4. KORAK: Izberite in očistite mesto injiciranja

4.1 Izberite mesto injiciranja (glejte sliko F):

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka.
- Najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.

4.2 Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi (glejte sliko G).

- Ne injicirajte skozi oblačila.
- Ne injicirajte v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.



Slika F



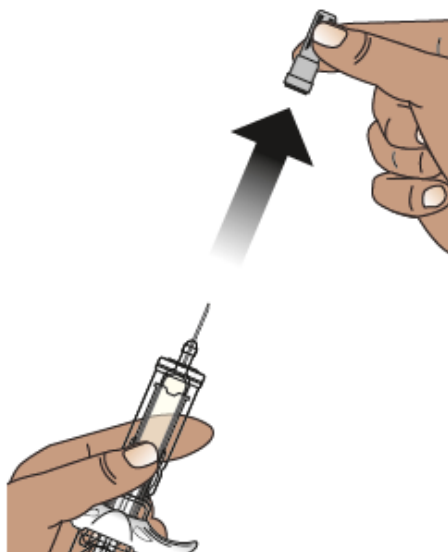
Slika G

5. KORAK: Odstranite pokrovček igle

5.1 Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki (glejte sliko H).

5.2 Z drugo roko nežno povlecite pokrovček igle naravnost z igle (glejte sliko H).

- Pokrovček igle zavržite.
- Pokrovčka ne natikajte ponovno.
- Igle se ne dotikajte s prsti in ne dovolite, da se igla česar koli dotakne.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo primite z iglo navzgor. V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda videli zrak. Počasi potisnite bat, da potisnete zrak skozi iglo.
- Na koncu igle boste morda videli kapljico tekočine. To je normalno.



Slika H

6. KORAK: Primite injekcijsko brizgo in stisnite kožo

6.1 Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki med palcem in kazalcem kot svinčnik (glejte sliko I). Bata v nobenem trenutku ne povlecite nazaj.

6.2 Nežno stisnite (uščipnite) območje očiščene kože na mestu injiciranja (trebuh ali stegno) z drugo roko (glejte sliko J). Kožo čvrsto držite.



Slika I



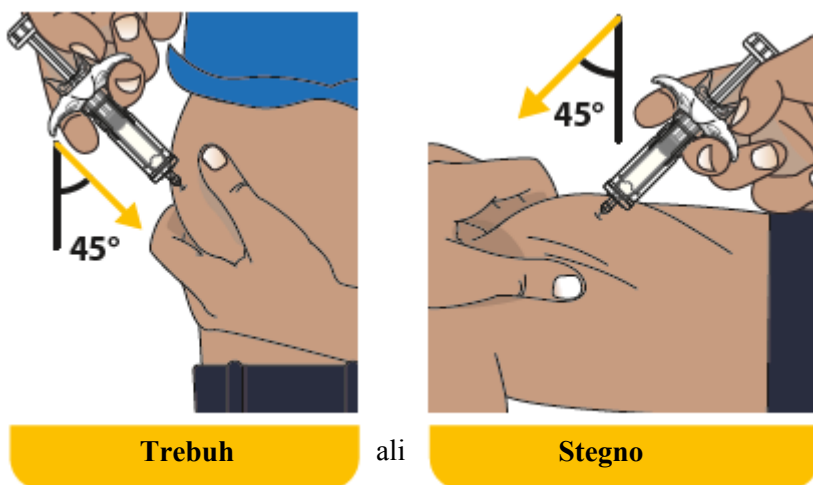
Slika J

7. KORAK: Injiciranje zdravila

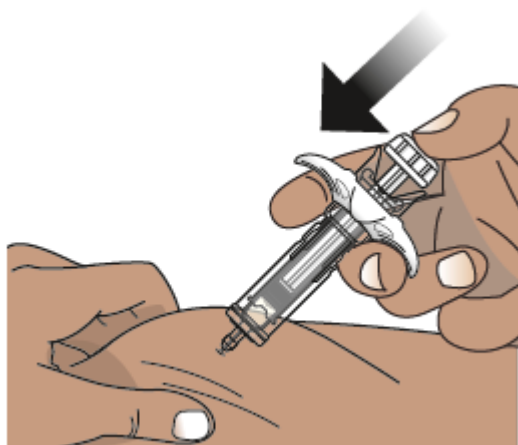
7.1 Iglo v celoti zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj s hitrim, kratkim gibom (glejte sliko K).

- Ko je igla v koži, spustite kožo.

7.2 Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna (glejte sliko L).



Slika K



Slika L

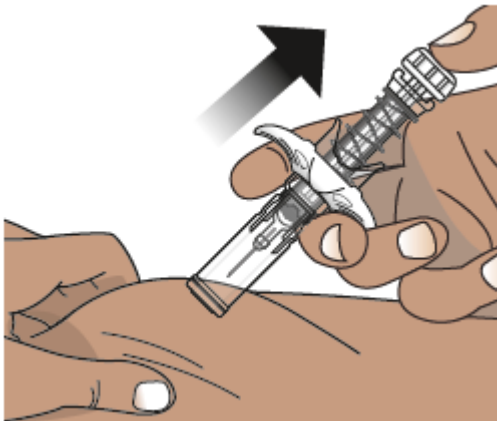
8. KORAK: Pustite, da napolnjena injekcijska brizga iglo izvleče iz kože

8.1 Počasi dvignite prst z bata. Bat se bo s prstom pomaknil navzgor in iglo umaknil z mesta injiciranja v zaščito igle (glejte sliko M).

- Iгла se ne bo umaknila, razen če je injicirana vsa tekočina. Če menite, da si niste injicirali celotnega odmerka, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Običajno je, da po umiku igle vidite vzmet okoli droga bata.

8.2 Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja kosem vate ali zloženec iz gaze.

- Ne drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.



Slika M

Odstranjevanje zdravila Libmyris napolnjena injekcijska brizga

9. KORAK: Injekcijsko brizgo zavržite v posodo za ostre odpadke

9.1 Uporabljene igle, brizge in ostre predmete takoj po uporabi vstavite v posodo za odlaganje ostrih predmetov (glejte sliko N).

- Igel in injekcijskih brizg **ne** mečite (odstranjajte) med gospodinjske odpadke.

9.2 Pokrovček igle, alkoholno blazinico, kosem vate ali zloženec iz gaze in embalažo lahko odstranite med gospodinjske odpadke.



Slika N

Dodatne informacije o odstranjevanju

- Če nimate vsebnika za odstranjevanje ostrih odpadkov, lahko uporabite gospodinjski vsebnik, ki je:
 - izdelan iz debele plastike,
 - lahko ga zaprete s tesno prilegajočim se pokrovom,
 - odporen proti prebadanju, da ostri predmeti ne morejo prodreti,
 - med uporabo pokončen in stabilen,
 - odporen na puščanje in
 - pravilno označen, da opozarja na nevarne odpadke znotraj vsebnika.

Ko je vaš vsebnik za odlaganje ostrih predmetov skoraj poln, sledite lokalnim smernicam glede pravilnega načina za odstranjevanje vsebnika za odlaganje ostrih predmetov.

Vsebnika za odlaganje ostrih predmetov **ne** vrzite med gospodinjske odpadke. Rabljenih vsebnikov za odlaganje ostrih predmetov **ne** reciklirajte.

Če imate kakršna koli vprašanja, se po pomoč obrnite na zdravstvenega delavca.