

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu w 0,4 ml (50 mg/ml) roztworu.

### AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml (50 mg/ml) roztworu.

### AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu w 0,8 ml (50 mg/ml) roztworu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick)  
Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtego roztwór.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.

- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

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

Produkt AMGEVITA stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

##### *Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Produkt AMGEVITA w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Adalimumab nie był badany u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

##### *Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych*

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

#### Osiowa spondyloartropatia

##### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

##### *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK*

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

#### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt AMGEVITA jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Produkt AMGEVITA zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

#### Łuszczyca

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

### Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

### Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS)

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

### Choroba Leśniowskiego-Crohna

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

### Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

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

### Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

### Zapalenie błony naczyniowej oka

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

### Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

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

W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

### Dawkowanie

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wynosi 40 mg adalimumabu, podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem AMGEVITA należy kontynuować podawanie metotreksatu.

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

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

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

#### Przerwanie podawania leku

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

Wznowienie podawania produktu AMGEVITA, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej powinno spowodować taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa powinien być podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

#### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczykowe zapalenie stawów*

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

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

#### *Łuszczyca*

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

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

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

#### *Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

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

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

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

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

#### *Choroba Leśniowskiego-Crohna*

Zalecany schemat dawkowania produktu AMGEVITA w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) i 80 mg w 2. tygodniu (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po okresie indukcji zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu AMGEVITA a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu AMGEVITA. Doświadczenie związane ze wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

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

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

### *Wrzodzące zapalenie jelita grubego*

Zalecana dawka produktu AMGEVITA w schemacie leczenia indukcyjnego dla dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego wrzodzącym zapaleniem jelita grubego wynosi 160 mg w tygodniu 0 ( cztery wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (dwa wstrzyknięcia 40 mg w ciągu jednej doby). Po leczeniu indukcyjnym zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

W okresie leczenia podtrzymującego dawki kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w danym kraju.

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

Odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie zaleca się kontynuacji leczenia produktem AMGEVITA u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi w tym okresie.

### Zapalenie błony naczyniowej oka

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

#### Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

##### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

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

Zalecana dawka produktu AMGEVITA dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (patrz tabela 1). Produkt AMGEVITA podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

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

| <b>Masa ciała pacjenta</b> | <b>Schemat dawkowania</b> |
|----------------------------|---------------------------|
| 10 kg do < 30 kg           | 20 mg co drugi tydzień    |
| ≥ 30 kg                    | 40 mg co drugi tydzień    |

Odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

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

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

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

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

| <b>Masa ciała pacjenta</b> | <b>Schemat dawkowania</b> |
|----------------------------|---------------------------|
| 15 kg do < 30 kg           | 20 mg co drugi tydzień    |
| ≥ 30 kg                    | 40 mg co drugi tydzień    |

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

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

**Tabela 3. Dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)**

| <b>Masa ciała pacjenta</b> | <b>Schemat dawkowania</b>   |
|----------------------------|---|
| 15 kg do < 30 kg           | Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg                    | Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień |

Należy dokładnie rozważyć, czy jest wskazana kontynuacja leczenia dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Jeśli wskazane jest przerwanie leczenia, można powtórnie wprowadzić stosowanie produktu AMGEVITA.

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

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

#### *Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat w zależności od masy ciała pacjenta (patrz tabela 4). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 4. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna**

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

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

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

- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

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

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

#### *Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka w wieku od 2 lat jest zależna od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt AMGEVITA podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

U dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie ma doświadczenia w leczeniu produktem AMGEVITA bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

**Tabela 5. Dawka produktu AMGEVITA u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka**

| <b>Masa pacjenta</b> | <b>Schemat dawkowania</b>                            |
|----------------------|--|
| < 30 kg              | 20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |
| ≥ 30 kg              | 40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |

Rozpoczynając leczenie produktem AMGEVITA, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu AMGEVITA u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

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

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

### *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania adalimumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie adalimumabu u dzieci w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

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

Stosowanie adalimumabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność produktu

W celu ułatwienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

#### Zakażenia

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

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

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem AMGEVITA wystąpi nowe zakażenie, należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe poważne zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu AMGEVITA należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu AMGEVITA u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub ze schorzeniami, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym zastosowanie w skojarzeniu leków immunosupresyjnych.

### *Ciężkie zakażenia*

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

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

### *Gruźlica*

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem AMGEVITA wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu, dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w Karcie Przypominającej dla Pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem AMGEVITA (patrz punkt 4.3).

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

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

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

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

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

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

### *Inne zakażenia oportunistyczne*

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

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

### Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

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

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

### Zaburzenia neurologiczne

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

### Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Zgłaszano ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksję po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie produktu AMGEVITA i rozpocząć właściwe leczenie.

## Sucha naturalna guma

Osłonka na igłę wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

## Działanie immunosupresyjne

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

## Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

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

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

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

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

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgłaszano większą liczbę nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek

antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) albo pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać, w regularnych odstępach czasu, badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

### Reakcje hematologiczne

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

### Szczepienia

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

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

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

### Zastoinowa niewydolność serca

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

### Zjawiska autoimmunizacyjne

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

## Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

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

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

## Operacje chirurgiczne

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

## Niedrożność jelita cienkiego

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

## Pacjenci w podeszłym wieku

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

## Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 0,8 ml dawki, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).



Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu AMGEVITA i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie w ciąży najmniej pięciu miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu AMGEVITA.

##### Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem o znanym zakończeniu, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice bazowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie raportowano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ metodologiczne ograniczenia badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

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

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

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

##### Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka kobiecego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku kobiecym w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie białka immunoglobuliny G przechodzą wewnątrzjelitową proteolizę i mają niską biodostępność. Nie przewiduje się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt AMGEVITA może być stosowany podczas karmienia piersią.

## Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

AMGEVITA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu AMGEVITA mogą wystąpić zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Adalimumab badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub więcej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych, kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących adalimumab oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

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

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

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane adalimumabu. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak AMGEVITA, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym.

W związku ze stosowaniem adalimumabu zgłaszano również powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznice, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę), reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczkę, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego).

Zgłaszano również ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

#### Dzieci i młodzież

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

## Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 6. poniżej działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (\*) w kolumnie Układ/narząd oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

**Tabela 6. Działania niepożądane**

| Układ/narząd  | Częstość występowania | Działania niepożądane  |
|---|-----------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*                                   | Bardzo często         | zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)  |
|   | Często                | zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa),<br>zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit),<br>zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec),<br>zakażenia ucha,<br>zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów),<br>zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy),<br>zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),<br>zakażenia grzybicze,<br>zakażenia stawów |
|   | Niezbyt często        | zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych),<br>zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i> ),<br>zakażenia bakteryjne,<br>zakażenia oka,<br>zapalenie uchyłków <sup>1)</sup>   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* | Często                | rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy),<br>nowotwór łagodny   |

| Układ/narząd                        | Częstość występowania | Działania niepożądane   |
|-------------------------------------|-----------------------|---|
|                                     | Niezbyt często        | chłoniak**,<br>nowotwór narządów litych (w tym rak sutka,<br>rak płuc i rak gruczołu tarczowego),<br>czerniak**   |
|                                     | Rzadko                | białaczka <sup>1)</sup>   |
|                                     | Częstość nieznana     | chłoniak T-komórkowy wątrobowo-<br>śledzionowy <sup>1)</sup> ,  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Bardzo często         | leukopenia (w tym neutropenia i<br>agranulocytoza),<br>niedokrwistość   |
|                                     | Często                | leukocytoza,<br>zmniejszenie liczby płytek krwi   |
|                                     | Niezbyt często        | samoistna plamica<br>małopłytkowa   |
|                                     | Rzadko                | pancytopenia  |
| Zaburzenia układu immunologicznego* | Często                | nadwrażliwość,<br>alergie (w tym alergii sezonowa)  |
|                                     | Niezbyt często        | sarkoidoza <sup>1)</sup> ,<br>zapalenie naczyń  |
|                                     | Rzadko                | anafilaksja <sup>1)</sup>   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często         | zwiększenie stężenia lipidów  |
|                                     | Często                | hipokaliemia,<br>zwiększenie stężenia kwasu moczowego,<br>nieprawidłowe stężenie sodu we krwi,<br>hipokalcemia,<br>hiperglikemia,<br>hipofosfatemia,<br>odwodnienie |
| Zaburzenia psychiczne               | Często                | zmiany nastroju (w tym depresja),<br>niepokój,<br>bezsenna  |
| Zaburzenia układu nerwowego*        | Bardzo często         | bóle głowy  |
|                                     | Często                | parestezje (w tym<br>niedoczulica),<br>migrena,<br>ucisk korzenia nerwowego   |
|                                     | Niezbyt często        | udar mózgu <sup>1)</sup> ,<br>drżenia<br>mięśniowe,<br>neuropatia   |
|                                     | Rzadko                | stwardnienie rozsiane,<br>zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie<br>nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-<br>Barrégo) <sup>1)</sup>                               |

| <b>Układ/narząd</b>   | <b>Częstość występowania</b> | <b>Działania niepożądane</b>   |
|---|------------------------------|--|
| Zaburzenia oka  | Często                       | pogorszenie widzenia,<br>zapalenie spojówek,<br>zapalenie powiek,<br>obrzęk oka  |
|   | Niezbyt często               | podwójne widzenie  |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                      | Często                       | zawroty głowy  |
|   | Niezbyt często               | głuchota,<br>szumy uszne   |
| Zaburzenia serca*   | Często                       | tachykardia  |
|   | Niezbyt często               | zawał mięśnia sercowego <sup>1)</sup> ,<br>zaburzenia rytmu serca,<br>zastoinowa niewydolność serca  |
|   | Rzadko                       | zatrzymanie akcji serca  |
| Zaburzenia naczyniowe   | Często                       | nadciśnienie tętnicze,<br>zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca,<br>krwiak   |
|   | Niezbyt często               | tętniak aorty,<br>niedrożność naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Często                       | astma,<br>duszność,<br>kaszel  |
|   | Niezbyt często               | zator tętnicy płucnej <sup>1)</sup> ,<br>śródmiąższowa choroba płuc,<br>przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc,<br>wysięk opłucnowy <sup>1)</sup> |
|   | Rzadko                       | zwłóknienie płuc <sup>1)</sup>   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                      | Bardzo często                | bóle brzucha,<br>nudności i wymioty  |
|   | Często                       | krwotok z przewodu pokarmowego,<br>dyspepsja,<br>choroba refluksowa przełyku,<br>zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)                            |
|   | Niezbyt często               | zapalenie trzustki,<br>utrudnienie połykania,<br>obrzęk twarzy   |
|   | Rzadko                       | perforacja jelita <sup>1)</sup>  |

| <b>Układ/narząd</b>                               | <b>Częstość występowania</b>                                 | <b>Działania niepożądane</b>  |
|---|--|---|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*             | Bardzo często  | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych  |
|   | Niezbyt często   | zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny  |
|   | Rzadko   | zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B <sup>1)</sup> , autoimmunologiczne zapalenie wątroby <sup>1)</sup>  |
|   | Częstość nieznana  | niewydolność wątroby <sup>1)</sup>  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Bardzo często  | wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)  |
|   | Często   | pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp) <sup>1)</sup> , pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie <sup>1)</sup> , świąd |
|   | Niezbyt często   | poty nocne, blizna  |
|   | Rzadko   | rumień wielopostaciowy <sup>1)</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>1)</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>1)</sup> , zapalenie naczyń skóry <sup>1)</sup> , liszajowate zmiany skórne <sup>1)</sup>   |
| Częstość nieznana                                 | nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego <sup>1)</sup> |   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często  | bóle mięśniowo-szkieletowe  |
|   | Często   | skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)   |
|   | Niezbyt często   | rabdomioliza, toczeń rumieniowaty układowy  |
|   | Rzadko   | zespół toczniopodobny <sup>1)</sup>   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Często   | zaburzenia czynności nerek, krwiomocz   |
|   | Niezbyt często   | oddawanie moczu w nocy  |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Niezbyt często   | zaburzenia erekcji  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*      | Bardzo często  | odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)   |
|   | Często   | bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka <sup>1)</sup>   |
|   | Niezbyt często   | zapalenie   |

| Układ/narząd                              | Częstość występowania | Działania niepożądane  |
|---|-----------------------|--|
| Badania diagnostyczne*                    | Często                | zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często                | zaburzenia gojenia   |

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

\*\* w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby

<sup>1)</sup> w tym dane z doniesień spontanicznych

### Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

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

### Zapalenie błony naczyniowej oka

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Odczyn w miejscu wstrzyknięcia*

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

#### *Zakażenia*

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

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjento-rok u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,03 na pacjento-rok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

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

## *Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

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

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych adalimumabu u dorosłych, trwających co najmniej 12 tygodni u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacjento-lat u 5 291 pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu ze współczynnikiem 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacjento-lat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem i 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów leczonych adalimumabem oraz 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacjento-lat u pacjentów z grup kontrolnych.

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

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

## *Autoprzeciwiąca*

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwi (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych



adalimumabem i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych produktem adalimumab, we wszystkich badaniach dotyczących stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

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

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

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

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

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

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

W kontrolowanych badaniach klinicznych adalimumabu (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, leczonych przez okres do 80 tygodni, z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni, odpowiednio u pacjentów leczonych adalimumabem i u pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne, zwiększenie aktywności ALAT  $\geq 3$  x górnej granicy normy

wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych adalimumabem i 2,4% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne.

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

#### Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Kod ATC: L04AB04

AMGEVITA jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC<sub>50</sub> wynosi 0,1-0,2 nM).

## Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu adalimumabem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn opadania krwinek (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu adalimumabu zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych adalimumabem zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego zapalenia.

Po leczeniu adalimumabem obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w jelicie grubym stwierdzono zmniejszenie liczby komórek powodujących ekspresję wskaźników zapalenia w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF- $\alpha$ . Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*

W badaniach klinicznych adalimumab oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu oceniono w pięciu randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

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

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

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

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku  $\geq 18$  lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak: metotreksat, leflunomid,

hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej 40 mg adalimumabu lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. American College of Rheumatology) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia.

#### Odpowiedź w skali ACR

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych adalimumabem, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w tabeli 7.

**Tabela 7. Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

<sup>a</sup> Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień

<sup>c</sup> MTX = metotreksat; NA = nie dotyczy

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

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

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

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

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

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i adalimumab w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz tabela 8).

**Tabela 8. Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS (odsetek pacjentów)**

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

p<sup>a</sup> - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

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

p<sup>c</sup> - Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia adalimumabem w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

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

W 52. tygodniu 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu z 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy

otrzymywali adalimumab w monoterapii. Leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ( $p < 0,001$ ) i adalimumabu w monoterapii ( $p < 0,001$ ), jeśli brać pod uwagę osiągnięcie małego nasilenia choroby u pacjentów z niedawno rozpoznany umiarkowanym i ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ( $p = 0,447$ ). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie adalimumabem w monoterapii lub leczenie skojarzone adalimumabem i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie adalimumabem. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w remisji choroby po upływie 10 lat.

### Odpowiedź radiologiczna

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych adalimumabem wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. Total Sharp Score - TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni adalimumabem i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz tabela 9).

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

**Tabela 9. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS**

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

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i adalimumabem

<sup>c</sup> na podstawie analizy rang

<sup>d</sup> ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz tabela 10).

**Tabela 10. Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS**

|  | MTX<br>n = 257<br>(95% przedział ufności) | Adalimumab<br>n = 274<br>(95% przedział ufności) | Adalimumab/ MTX<br>n = 268 (95% przedział ufności) | Wartość p <sup>a</sup> | Wartość p <sup>b</sup> | Wartość p <sup>c</sup> |
|--|---|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|
|  |   |  |  |                        |                        |                        |

|                        |               |               |               |         |        |         |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------|--------|---------|
| Całkowita skala Sharpa | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Skala oceny nadżerek   | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS        | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0)   | < 0,001 | 0,0037 | 0,151   |

p<sup>a</sup> Wartość p z porównania, parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego adalimumabem i metotreksatem.

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

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

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

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

#### Jakość życia i stan czynnościowy

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

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

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

## Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

### Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

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

#### pJIA I

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (OL LI, ang. open-label lead in) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych metotreksatem (MTX) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon ( $\leq 0,2$  mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w tabeli 11.

**Tabela 11. Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI**

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

Pacjenci wykazujący w 16. tygodniu odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo adalimumab w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnie 40 mg, albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości początkowych  $\geq 3$  z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR,  $\geq 2$  zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o  $> 30\%$  nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej przedłużeniem badania.

**Tabela 12. Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS**

| Grupa  | MTX                            |                            | Bez MTX                |                            |
|--|--------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| <b>Faza</b>  |                                |                            |                        |                            |
| OL LI 16. tydzień  |                                |                            |                        |                            |
| Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N)                     | 94,1% (80/85)                  |                            | 74,4% (64/86)          |                            |
| <b>Wyniki skuteczności</b>                                       |                                |                            |                        |                            |
| Podwójnie ślepa próba 32. tydzień                                | Adalimumab/<br>MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)    | Adalimumab<br>(N = 30) | Placebo<br>(N = 28)        |
| Reaktywacja choroby po zakończeniu 32 tygodni <sup>a</sup> (n/N) | 36,8% (14/38)                  | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)          | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Mediana czasu do reaktywacji choroby                             | > 32 tygodnie                  | 20 tygodni                 | > 32 tygodnie          | 14 tygodni                 |



<sup>a</sup> Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo

<sup>b</sup>  $p = 0,015$

<sup>c</sup>  $p = 0,031$

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

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

## pJIA II

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

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

### Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej adalimumab w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby nastąpiła faza badania prowadzona metodą otwartej próby (ang. open-label, OL), podczas której pacjentom podawano adalimumab w dawce 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórną, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów [obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość] w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej adalimumab w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa w odniesieniu do liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie badania prowadzonej metodą otwartej próby do tygodnia 156. dla 26 z 31 (84%) pacjentów, którzy pozostali w badaniu w grupie otrzymującej adalimumab. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak: liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. tender joint count, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. swollen joint count, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 według pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

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

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (tabela 13).

**Tabela 13. Odpowiedzi skuteczności w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie I w ZZSK**  
**Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

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

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

<sup>a</sup> Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of Spondyloarthritis International Society, ASAS)

<sup>b</sup> Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF-36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL).

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

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

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

Badanie nr-axSpA I

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

W chwili włączenia do badania 33 (18%) pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali adalimumab 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do placebo (patrz tabela 14).

**Tabela 14. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I**

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

<sup>a</sup> ASAS = Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>b</sup> BASDAI = wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

<sup>c</sup> ASDAS = skala aktywności w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> średnia zmiana w porównaniu z wartością początkową

<sup>e</sup> n = 91 placebo i n = 87 adalimumab

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

<sup>g</sup> n = 73 placebo i n = 70 adalimumab

<sup>h</sup> SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup> n = 84 placebo i adalimumab

<sup>j</sup> n = 82 placebo i n = 85 adalimumab

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

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

#### Zahamowanie procesu zapalnego

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

#### Jakość życia i stan czynnościowy

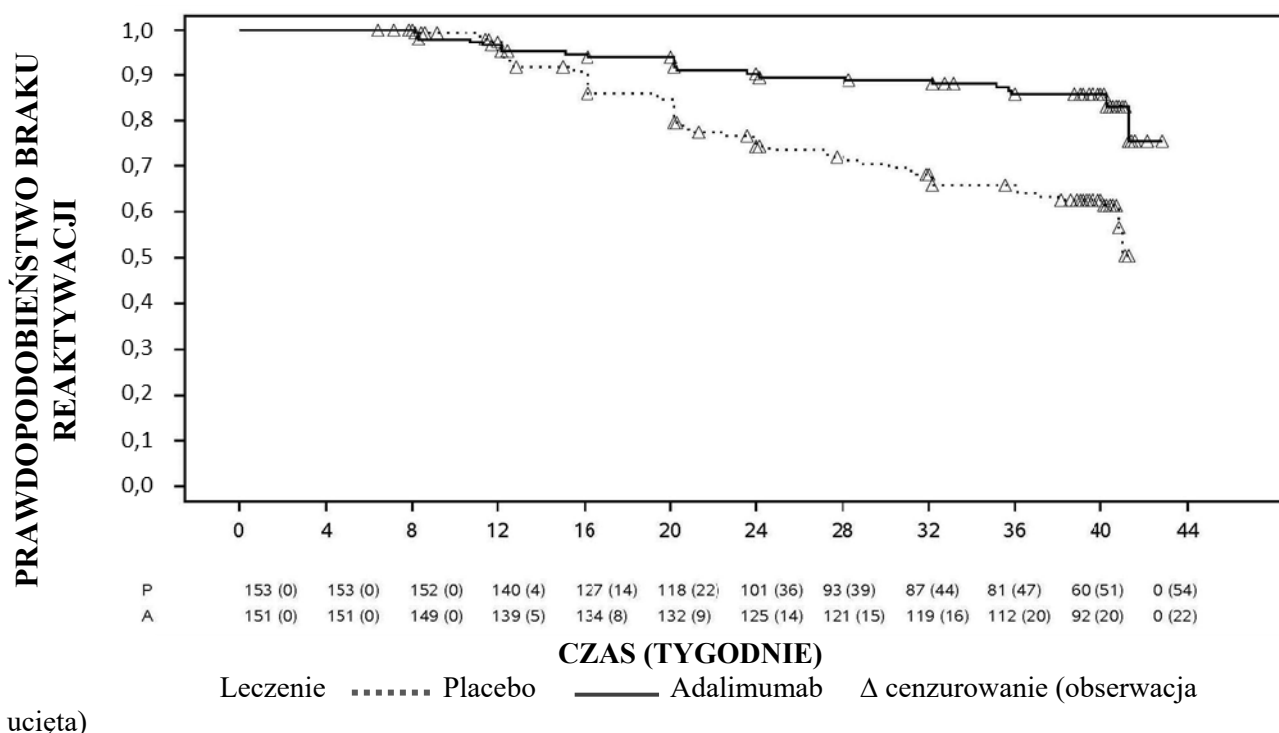
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (ang. Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies – kwestionariusz oceny zdrowia w spondyloartropatiach) i SF-36. W porównaniu z placebo stosowanie adalimumabu dało istotnie większą poprawę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

#### Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesięciu trzech (673) pacjentów z aktywną nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na  $\geq 2$  NLPZ lub nietolerancję lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ, zostało włączonych w fazie otwartej badania nr-axSpA II, podczas którego otrzymywali adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni. Pacjenci ci mieli także obiektywne dowody zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu MRI lub podwyższony poziom hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co najmniej 12 tygodni (N=305) (ASDAS < 1,3 w tygodniu 16., 20., 24. i 28.) podczas fazy otwartej badania, zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia adalimumabem w dawce 40 mg co drugi tydzień (N=152) lub placebo (N=153) przez dodatkowe 40 tygodni w kontrolowanym placebo okresie z podwójnie ślepą próbą (całkowity czas trwania badania 68 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślepą próbą mogli stosować adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratującym przez co najmniej 12 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji w 68. tygodniu badania. Reaktywacja była definiowana jako ASDAS  $\geq 2,1$  przez dwie kolejne wizyty w odstępie czterech tygodni. W porównaniu z placebo, większy odsetek pacjentów przyjmujących adalimumab nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą (70,4% w porównaniu z 47,1%,  $p < 0,001$ ) (Rycina 1).

Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II



Uwaga: P = Placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = Adalimumab [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

Spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, 65 ukończyło 12 tygodni leczenia ratującego adalimumabem, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS <1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia otwartego.

W 68. tygodniu pacjenci otrzymujący kontynuację leczenia adalimumabem wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych aktywnej nr-axSpA w porównaniu z pacjentami przydzielonymi do badania wycofania z leczenia w okresie podwójnie ślepej próby (Tabela 15).

Tabela 15. Skuteczność odpowiedzi w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II

| Podwójnie ślepa próba<br>Odpowiedź w 68. tygodniu | Placebo<br>N=153 | Adalimumab N=152 |
|---|------------------|------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                            | 47,1%            | 70,4%***         |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                            | 45,8%            | 65,8%***         |
| ASAS <sup>a</sup> częściowa remisja               | 26,8%            | 42,1%**          |
| ASDAS <sup>c</sup> nieaktywna choroba             | 33,3%            | 57,2%***         |
| Częściowa reaktywacja <sup>d</sup>                | 64,1%            | 40,8%***         |

<sup>a</sup> Oceny w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Assessments of SpondyloArthritis International Society)

<sup>b</sup> Wartość początkowa definiowana jako wartość początkowa w fazie otwartej badania, w której pacjenci mieli aktywną chorobę.

<sup>c</sup> ASDAS = skala aktywności w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

<sup>d</sup> Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 przez 2 kolejne wizyty.

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

### Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

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

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

**Tabela 16. Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

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

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

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

N/A - nie dotyczy

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

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rentgenowskie dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano wyjściowo i w 24. tygodniu w czasie badania metodą podwójnie ślepej próby, gdy pacjenci otrzymywali adalimumab lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali adalimumab w otwartej próbie. Stosowano modyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

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

Spośród osób leczonych adalimumabem bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny początkowej do 48. tygodnia ( $n = 102$ ), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia łącznie. W 24. tygodniu pacjenci leczeni adalimumabem wykazywali istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej, ocenianą przy pomocy HAQ oraz „Skróconego formularza

oceny stanu zdrowia” (SF 36) w porównaniu z placebo. Poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się podczas kontynuacji badania metodą otwartej próby do 136. tygodnia.

### *Łuszczyca*

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

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1 212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości początkowej) przechodzili do okresu B i w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby otrzymywali 40 mg adalimumabu co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie wynosiła  $\geq$  PASI 75 w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej adalimumab 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach średnia początkowa wartość PASI wynosiła 18,9, a początkowa ocena PGA (ang. Physician’s Global Assessment) wahała się od „umiarkowanej” (53% uczestników) przez „ciężką” (41%) do „bardzo ciężkiej” (6%).

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

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

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź ocenianą na PASI 75 w stosunku do wartości początkowej (patrz tabele 17 i 18).

**Tabela 17. Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - Wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

|  | <b>Placebo<br/>N = 398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg co<br/>drugitydzień<br/>N = 814<br/>n (%)</b> |
|--|--------------------------------------|---|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b> | 26 (6,5)                             | 578 (70,9) <sup>b</sup>   |
| <b>PASI 100</b>                              | 3 (0,8)                              | 163 (20,0) <sup>b</sup>   |

|                                  |          |                         |
|----------------------------------|----------|-------------------------|
| <b>PGA: czysta/prawie czysta</b> | 17 (4,3) | 506 (62,2) <sup>b</sup> |
|----------------------------------|----------|-------------------------|

<sup>a</sup> Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczono jako współczynnik korygowany dla ośrodków

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab w porównaniu z placebo

**Tabela 18. Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16. tygodniu**

|                               | <b>Placebo<br/>N = 53<br/>n (%)</b> | <b>Metotreksat<br/>N = 110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg co drugi<br/>tydzień<br/>N = 108<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <b>≥ PASI 75</b>              | 10 (18,9)                           | 39 (35,5)                                | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>  |
| <b>PASI 100</b>               | 1 (1,9)                             | 8 (7,3)                                  | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>  |
| <b>PGA:<br/>czysta/prawie</b> | 6 (11,3)                            | 33 (30,0)                                | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>  |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab w porównaniu z placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab w porównaniu z placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab w porównaniu z metotreksatem

W badaniu I w łuszczycy u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu z 5% pacjentów kontynuujących leczenie adalimumabem, p < 0,001, wystąpiła „utrata odpowiedniej reakcji na leczenie” (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości początkowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili odpowiednią reakcję na leczenie” po powtórny losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do badania prowadzonego metodą otwartej próby, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

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

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



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

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

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

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Modified Nail Psoriasis Severity Index – mNAPSI), globalną ocenę łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (ang. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis – PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (ang. Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) (patrz tabela 19). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. Body Surface Area) zajętej przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA < 10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia adalimumabem.

**Tabela 19. Badanie IV w łuszczycy – Wyniki skuteczności w 16., 26. i 52. tygodniu**

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

Pacjenci leczeni adalimumabem wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnego od dolegliwości skórnych (ang. Dermatology Life Quality Index – DLQI).

#### *Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów, należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat z

ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) [ocena PGA  $\geq 4$  lub zmienione chorobowo  $> 20\%$  powierzchni ciała lub zmienione chorobowo  $> 10\%$  powierzchni ciała z bardzo zgrubiałymi zmianami skórnymi lub PASI )  $\geq 20$  lub  $\geq 10$  z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

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

**Tabela 20. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży - wyniki skuteczności w 16. tygodniu**

|                           | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N = 37</b> | <b>Adalimumab 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień<br/>N = 38</b> |
|---------------------------|-----------------------------------|---|
| PASI 75 <sup>b</sup>      | 12 (32,4%)                        | 22 (57,9%)  |
| PGA: czysta/prawie czysta | 15 (40,5%)                        | 23 (60,5%)  |

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu z MTX

<sup>c</sup> p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg mc. w porównaniu z MTX

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

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

#### *Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

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

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

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

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

### Odpowiedź kliniczna

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

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz tabela 21). U pacjentów leczonych adalimumabem ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

**Tabela 21. Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II**

|  | Badanie HS I          |                             | Badanie HS II         |                             |
|--|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|  | Placebo               | Adalimumab 40 mg co tydzień | Placebo               | Adalimumab 40 mg co tydzień |
| Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%)*      | N = 163<br>45 (27,6%) | N = 163<br>96 (58,9%)*      |
| Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o 30% <sup>b</sup>                                 | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)       | N = 111<br>23 (20,7%) | N = 105<br>48 (45,7%)*      |

\* p < 0,05, \*\*\*p < 0,001, adalimumab vs placebo

<sup>a</sup> Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

<sup>b</sup> Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS  $\geq 3$  w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobraźalny ból skóry.

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

W porównaniu z placebo w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swojej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnym od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM, badania HS-I i HS-II)

oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej fizycznej kwestionariusza SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był wyższy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie adalimumabu w porównaniu z pacjentami, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień, lub u których leczenia zaprzestano (patrz tabela 22).

**Tabela 22. Odsetek pacjentów<sup>a</sup> osiągających HiSCR<sup>b</sup> w 24. i 36. tygodniu, którym powtórnie przydzielono leczenie w 12. tygodniu po wcześniejszym stosowaniu adalimumabu raz w tygodniu**

|             | <b>Placebo<br/>(odstawienie<br/>leczenia) N = 73</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg<br/>co drugi<br/>tydzień<br/>N = 70</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg<br/>raz na<br/>tydzień<br/>N = 70</b> |
|-------------|--|---|---|
| 24. tydzień | 24 (32,9%)   | 36 (51,4%)  | 40 (57,1%)  |
| 36. tydzień | 22 (30,1%)   | 28 (40,0%)  | 39 (55,7%)  |

<sup>a</sup> Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie adalimumabem 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

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

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

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

#### *Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży*

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

#### *Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)*

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [„Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna” (ang. Crohn’s Disease Activity Index - CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI  $< 150$ ) oceniano w dwóch badaniach: badanie I (CLASSIC I) i badanie II (GAIN) w ChL-C. W badaniu I w ChL-C 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2.

tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie lub nie tolerowali infliksymabu losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg adalimumabu w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie reagowały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

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

Współczynniki remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w tabeli 23.

**Tabela 23. Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)**

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

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

W badaniu III w ChL-C w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Współczynniki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 24. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

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

**Tabela 24. Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)**

|  | <b>Placebo</b> | <b>40 mg Adalimumab co drugi tydzień</b> | <b>40 mg Adalimumab co tydzień</b> |
|--|----------------|--|------------------------------------|
| <b>26. tydzień</b>   | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                           | <b>N = 157</b>                     |
| Remisja kliniczna  | 17%            | 40%*                                     | 47%*                               |
| Odpowiedź kliniczna (CR-   | 27%            | 52%*                                     | 52%*                               |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq 90$ dni <sup>a</sup> | 3% (2/66)      | 19% (11/58)**                            | 15% (11/74)**                      |
| <b>56. tydzień</b>   | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                           | <b>N = 157</b>                     |
| Remisja kliniczna  | 12%            | 36%*                                     | 41%*                               |
| Odpowiedź kliniczna (CR-   | 17%            | 41%*                                     | 48%*                               |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez $\geq 90$ dni <sup>a</sup> | 5% (3/66)      | 29% (17/58)*                             | 20% (15/74)**                      |

\*  $p < 0,001$  dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków

\*\*  $p < 0,02$  dla adalimumabu w porównaniu z placebo, porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

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

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

### Jakość życia

W badaniach I i II w ChL-C statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w swoistym dla choroby kwestionariuszu (ang. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących adalimumab w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu z placebo. Poprawę obserwowano, w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C oraz w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

### *Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży*

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

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

W 4. tygodniu pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich masy ciała do jednego z dwóch schematów podawania dawek podtrzymujących: „Małej dawki” lub „Standardowej dawki”, co przedstawiono w tabeli 25.

**Tabela 25. Schemat dawkowania podtrzymującego**

| Masa ciała pacjenta | Mała dawka             | Standardowa dawka      |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| $< 40$ kg           | 10 mg co drugi tydzień | 20 mg co drugi tydzień |
| $\geq 40$ kg        | 20 mg co drugi tydzień | 40 mg co drugi tydzień |

Wyniki dotyczące skuteczności

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

Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości początkowej) przedstawiono w tabeli 26. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w tabeli 27.

**Tabela 26. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI**

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

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

**Tabela 27. Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży - zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok**

|                                  | Dawka standardowa<br>40/20 mg<br>co drugi tydzień<br>N = 33 | Mała dawka<br>20/10 mg<br>co drugi tydzień<br>N = 38 | Wartość p <sup>1</sup> |
|----------------------------------|---|--|------------------------|
| <b>Zaprzestanie przyjmowania</b> |   |  |                        |
| 26. tydzień                      | 84,8%   | 65,8%  | 0,066                  |
| 52. tydzień                      | 69,7%   | 60,5%  | 0,420                  |

|   | <b>Dawka standardowa<br/>40/20 mg<br/>co drugi tydzień</b> | <b>Mała dawka<br/>20/10 mg<br/>co drugi tydzień</b> | <b>Wartość p<sup>1</sup></b> |
|---|--|---|------------------------------|
| <b>Zaprzestanie<br/>przyjmowania leków<br/>immunomodulujących<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>  | <b>N = 57</b>                                       |                              |
| 52. tydzień   | 30,0%  | 29,8%   | 0,983                        |
| <b>Remisja przetok<sup>3</sup></b>  | <b>N = 15</b>  | <b>N = 21</b>                                       |                              |
| 26. tydzień   | 46,7%  | 38,1%   | 0,608                        |
| 52. tydzień   | 40,0%  | 23,8%   | 0,303                        |

<sup>1</sup> Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.

<sup>2</sup> Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.

<sup>3</sup> Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczęcia badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

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

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

Stu pacjentów (n = 100) z badania klinicznego dotyczącego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby. Po 5 latach leczenia adalimumabem z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

#### *Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)*

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

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

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

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

W tabeli 28 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.



**Tabela 28. Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)**

|  | <b>Placebo</b>  | <b>Adalimumab<br/>40 mg co<br/>drugi tydzień</b> |
|--|-----------------|--|
| 52. tydzień  | <b>N = 246</b>  | <b>N = 248</b>                                   |
| Odpowiedź kliniczna  | 18%             | 30%*   |
| Remisja kliniczna  | 9%              | 17%*   |
| Wygojenie błony śluzowej   | 15%             | 25%*   |
| Remisja wolna od stosowania steroidów przez $\geq 90$ dni <sup>a</sup> | 6%<br>(N = 140) | 13%*<br>(N = 150)                                |
| 8. i 52. tydzień   |                 |  |
| Utrzymująca się odpowiedź  | 12%             | 24%**  |
| Utrzymująca się remisja  | 4%              | 8%*  |
| Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej                               | 11%             | 19%*   |

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo  $\leq 2$  bez oceny punktowej w podskali  $> 1$ ;

Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu z wartością początkową, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i  $\geq 30\%$  oraz zmniejszenie w podskali oceny krwawienia z odbytnicy [ang. rectal bleeding subscore, RBS] o  $\geq 1$  lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;

\*  $p < 0,05$  dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków

\*\*  $p < 0,001$  dla adalimumabu vs placebo porównanie parami odsetków

<sup>a</sup> Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez  $\geq 90$  dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II w WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu z pacjentami uprzednio nieleczonymi antagonistą TNF. W 52. tygodniu spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

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

#### Współczynniki hospitalizacji

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

#### Jakość życia

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

#### Zapalenie błony naczyniowej oka

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem

pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

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

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

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

### Odpowiedź kliniczna

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (patrz tabela 29). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ adalimumabu na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu z placebo (patrz rycina 2).

**Tabela 29. Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II**

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

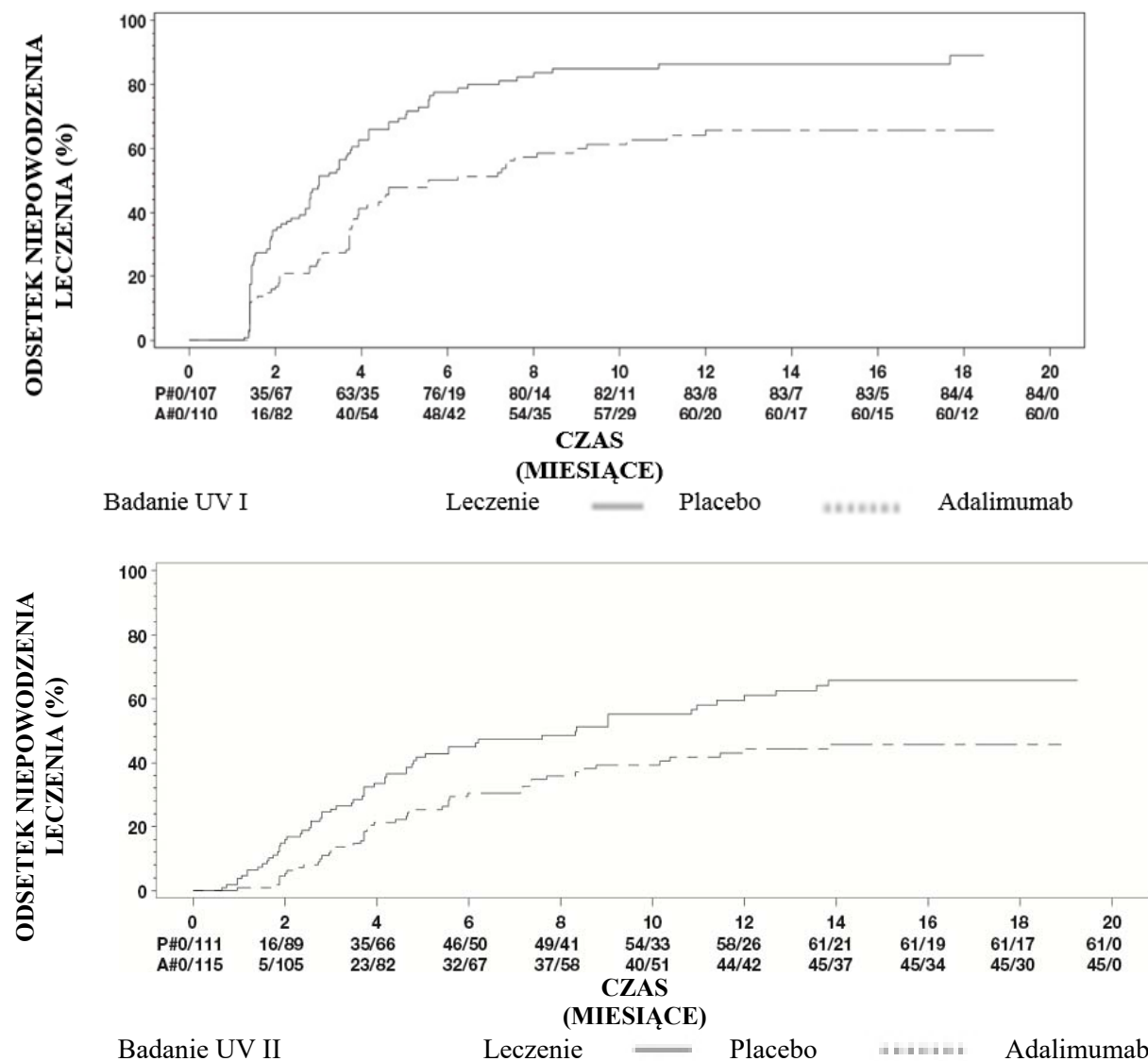
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania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

<sup>a</sup> HR - współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

<sup>b</sup> p - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu log-rank.

<sup>c</sup> NE = nieoznaczalne (ang. not estimable). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

**Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera oceniające czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) albo w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II)**



Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = Adalimumab (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu z placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, stanowiącego przedłużenie badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyień lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej z powodu operacji zaćmy lub witektonii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%), otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji u 216 (80,3%)

stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej  $\leq 0,5+$ , stopień zmętnienia ciała szklistego  $\leq 0,5+$ ) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce  $\leq 7,5$  mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o  $< 5$  liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie spośród pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu, 18% przegralo udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

### Jakość życia

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

### Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo i skuteczność adalimumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 do  $< 18$  lat z aktywnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (o masie  $< 30$  kg) lub adalimumab 40 mg (o masie  $\geq 30$  kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

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

### Odpowiedź kliniczna

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



10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji ( $V_{SS}$ ) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

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

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

U pacjentów z WMIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24  $\text{mg/m}^2$  pc., średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło  $6,0 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i  $7,9 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, po podawaniu dawki 24  $\text{mg/m}^2$  pc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień, średnie najmniejsze stężenia adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24. tygodniu) wyniosły  $8,8 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$ , gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i  $11,8 \pm 4,3$   $\mu\text{g/ml}$ , gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie ( $\pm$  SD) minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym w 68. tygodniu wynosiło  $8,0 \pm 4,6$   $\mu\text{g/ml}$ .

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

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnie 40 mg) podskórnym co drugi tydzień pacjentom, należącym do populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) średnie  $\pm$  SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu  $7,4 \pm 5,8$   $\mu\text{g/ml}$  (79% CV).

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

Ekspozycja adalimumabu u młodzieży z HS była przewidziana na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki populacyjnej opartej na farmakokinetyce krzyżowej u innych pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (łuszczycy dziecięcej, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży i zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych). Zalecany schemat dawkowania u młodzieży z HS wynosi 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ ekspozycja na adalimumab może mieć wpływ na wielkość ciała, młodzież o większej masie ciała i niewystarczającej odpowiedzi może odnieść korzyść z otrzymywania zalecanej dawki 40 mg na tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w okresie indukcji, to znaczy po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, następnie 40 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 5,5 µg/ml. W okresie indukcji po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu adalimumab w tygodniu 0, następnie 80 mg adalimumabu w 2. tygodniu, minimalne stężenia adalimumabu w surowicy oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiły około 12 µg/ml. Średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące około 7 µg/ml obserwowano u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg adalimumabu co drugi tydzień.

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

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

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

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

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

Farmakokinetyka populacji i farmakokinetyczne/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja przewidywały porównywalną ekspozycję i skuteczność adalimumabu u pacjentów leczonych 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z 40 mg co tydzień (w tym u dorosłych pacjentów z RZS, HS, UC, CD lub Ps, u pacjentów z młodzieńczym HS oraz u dzieci i młodzieży  $\geq 40$  kg z CD).

## Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

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

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

## Wydalenie

Analizy farmakokinetyczne populacji uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. anti-adalimumab antibodies - AAA)] było niższe u pacjentów, u których można było zmierzyć stężenie AAA.

## Niewydolność wątroby lub nerek

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u tego gatunku.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty  
Sacharoza  
Polisorbat 80  
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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



### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać produkt leczniczy AMGEVITA w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostały zużyte w ciągu 14 dni.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

#### AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,4 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkość opakowania: jedna ampułko-strzykawka.

#### AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,8 ml roztworu w ampułko-strzykawce (szklana typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą ze stali nierdzewnej z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Wielkości opakowań: jedna, dwie, cztery lub wielopak z sześcioma (3x2) ampułko-strzykawkami. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### AMGEVITA 40 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

0,8 ml roztworu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym do użytku pacjenta, zawierającym ampułko-strzykawkę (szklana typu I). Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest jednorazowym podręcznym mechanicznym urządzeniem do wstrzykiwań. Osłonka igły wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego jest wykonana z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) (patrz punkt 4.4).

Wielkości opakowań jeden, dwa, cztery lub wielopak z sześcioma (3x2) wstrzykiwaczami półautomatycznymi napełnionymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i innej obsługi

Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Holandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AMGEVITA 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/001 – 1 opakowanie

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/16/1164/002 – 1 opakowanie

EU/1/16/1164/003 – 2 opakowania

EU/1/16/1164/004 – 4 opakowania

EU/1/16/1164/005 – 6 (3x2) wielopak

AMGEVITA 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

EU/1/16/1164/006 – 1 opakowanie

EU/1/16/1164/007 – 2 opakowania

EU/1/16/1164/008 – 4 opakowania

EU/1/16/1164/009 – 6 (3x2) wielopak

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2017

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Luty 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>