

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná jednorázová injekční stříkačka o objemu 0,4 ml obsahuje 20 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Pomocné látky se známým účinkem

Amsparity 20 mg injekční roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,4 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý až velmi světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Amsparity podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž tato léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let věku, u kterých odpověď na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let věku), u kterých odpověď na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Amsparity má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Amsparity indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Amsparity před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Amsparity musí být vybaveni Kartou pacienta.

Pacienti si po absolvování adekvátního školení injekční techniky mohou přípravek Amsparity aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Během léčby přípravkem Amsparity je třeba optimalizovat dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Amsparity pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu v této indikaci u pacientů mladších než 2 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování léčby nad 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Je-li léčba přípravkem Amsparity indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 4 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 6 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

U pediatrické uveitidy nejsou žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 5. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Amsparity může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Amsparity u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 2 roky není relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Adalimumab nebyl hodnocen u této populace pacientů. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a typech balení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Amsparity. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, by měl být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Amsparity ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Amsparity k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Amsparity se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Amsparity u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Závažné infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry, či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritis, septickou arthritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i úmrtí.

Tuberkulóza

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Amsparity musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná screeningová vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v Kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsanych situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba konzultovat lékaře, jenž má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Amsparity a musí být v souladu s místními doporučeními.

Profylaktickou antituberkulózní terapii je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Amsparity také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a není jisté, že byli adekvátně léčeni.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Amsparity nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k úmrtí.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako jsou horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez

doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Amsparity by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace viru hepatitidy B se objevila u pacientů užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (HbsAg pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být vyšetřeni na přítomnost HBV infekce ještě před započatím léčby přípravkem Amsparity. Pacienty s pozitivním testem na infekci hepatitidy B je doporučeno konzultovat s lékařem, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Amsparity, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o profylaktické antivirové léčbě nositelů HBV souběžně s léčbou antagonistou TNF, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, musí být přípravek Amsparity vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy, a demyelinizačního onemocnění periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Amsparity u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Amsparity. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Amsparity a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Amsparity a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojené s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Amsparity vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě adalimumabem u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Amsparity. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

Ve výzkumné klinické studii, hodnotící užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Amsparity vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Amsparity.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali, pokud možno, všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u kojenců, které byly adalimumabu vystaveny in utero, a to po dobu 5 měsíců od poslední dávky adalimumabu, jež byla matce během těhotenství podána.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Amsparity podávat s opatrností. Přípravek Amsparity je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Amsparity ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Amsparity může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Amsparity vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Amsparity nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý biologický poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Amsparity, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. Existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti u pacientů podstupujících artroplastiku během léčby adalimumabem.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické struktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí byly fatální. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 20 mg injekční roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,4 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl hodnocen u pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl adalimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat přípravek Amsparity s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Amsparity s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Těhotenství

Z velkého počtu (přibližně 2 100) prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno v 1. trimestru, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra výskytu těhotenství ukončených porodem alespoň jednoho živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR

(vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozených matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) kojencům, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Žádné účinky na kojeného novorozence/dítě se neočekávají. Proto lze přípravek Amsparity během kojení podávat.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adalimumab může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou a pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou, pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivovní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních příhod, případy lupus erythematodes a stavů podobných lupusu a Stevens-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 6 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního a dlaždicobuněčného karcinomu), benigní neoplázie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹ Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie ¹ , intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹
	Vzácné	Plicní fibróza ¹
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolesti břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹ , autoimunitní hepatitida ¹
	Není známo	Selhání jater ¹

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , angioedém ¹ , kožní vaskulitida ¹ , lichenoidní kožní reakce ¹
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolesti
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematoses
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektální dysfunkce

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolesti na hrudi, edém, pyrexie ¹
	Méně časté	Záněty
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) projevíly u 12,9 % pacientů léčených adalimumabem v porovnání

se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se u pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončená otevřená prodloužení studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Ve studiích I–V u pacientů s revmatoidní artritidou byla prováděna vyšetření na autoprotilátky v různých časových bodech. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobného lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů poškození centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 4 až 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let se nevyskytlo žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresivy.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou léčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů léčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB04

Přípravek Amsparity je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při IC50 0,1–0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu

buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické hodnocení střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí s revmatoidní artritidou

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali choroby modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden / v kombinované terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také výsledným ukazatelem změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7. ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

Odpověď ^a	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s adalimumabem 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou (p < 0,001).

Ve studiích RA I–IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 8).

Tabulka 8. Odpověď ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinické remise (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 9).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené studii RA III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 9. Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo /MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX Adalimumab/MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem^c na základě analýzy pořadí^d zúžení kloubní štěrbin

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n = 257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnot a p ^b	Hodnot a p ^c
Celkové Sharpovo	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progresu byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a funkční schopnosti

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a funkční schopnosti byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi

výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, které dosáhly zlepšení tělesných funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. Mezi 250 subjekty, které dokončily otevřenou prodlouženou fázi studie RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Ložisková psoriáza u dospělých

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla rovněž hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou se současným psoriatickým postižením rukou a/nebo chodidel, kteří byli kandidáty pro systémovou terapii v randomizované dvojitě zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a užívali v otevřené fázi studie 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a kteří byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre PGA se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří používali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 11 a 12).

Tabulka 11. Studie Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Tabulka 12. Studie Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

^b p < 0,001, adalimumab vs. methotrexát

^c p < 0,01, adalimumab vs. placebo

^d p < 0,05, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, p < 0,001. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na „středně těžké“ nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby PGA „čistý“ nebo „minimální“, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (REACH) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidel. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi „čistý“ nebo „téměř čistý“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % resp. 4,3 % [$P = 0,014$]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 13). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientů) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientů)).

Tabulka 13. Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Cílový parametr	Týden 16		Týden 26		Týden 52
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Otevřená Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Crohnova choroba u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné

podávání konstantních dávek aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI $\geq$ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 14.

Tabulka 14. Indukce klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

	Studie CD I: pacienti dosud neléčení infliximabem			Studie CD II: pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
Týden 4					
Klinická remise	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpověď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 15. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

Tabulka 15. Přetrvávání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden	Adalimumab 40 mg týdně
Týden 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	17 %	40 %*	47 %*

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden	Adalimumab 40 mg týdně
Klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58)**	15 % (11 ze 74)**
Týden 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3 z 66)	29 % (17 z 58)*	20 % (15 ze 74)**

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnech nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studií CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Uveitida u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepších korigovaných zrakových ostroty (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili účast ve studiích UV I a UV II, byli vhodní pro zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení s původně plánovaným trváním 78 týdnů. Pacientům bylo povoleno pokračovat s hodnoceným léčivem déle než 78 týdnů, až do doby, kdy k adalimumabu přístup.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 16). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 16. Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza Léčba	n	Selhání n (%)	Střední doba do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95 % pro HR ^a	P hodnota ^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

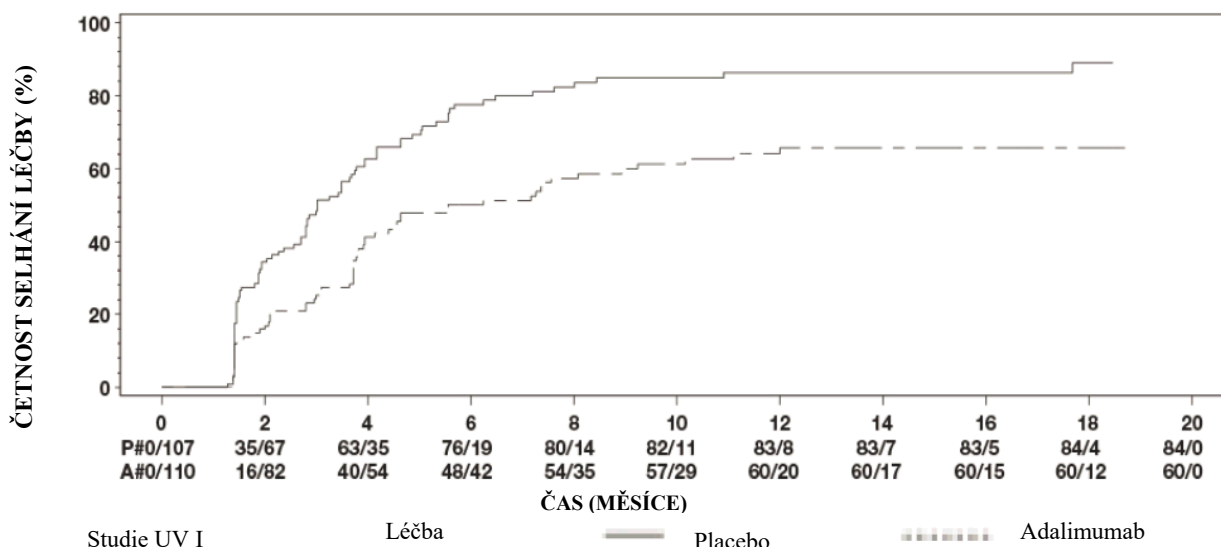
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných, než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

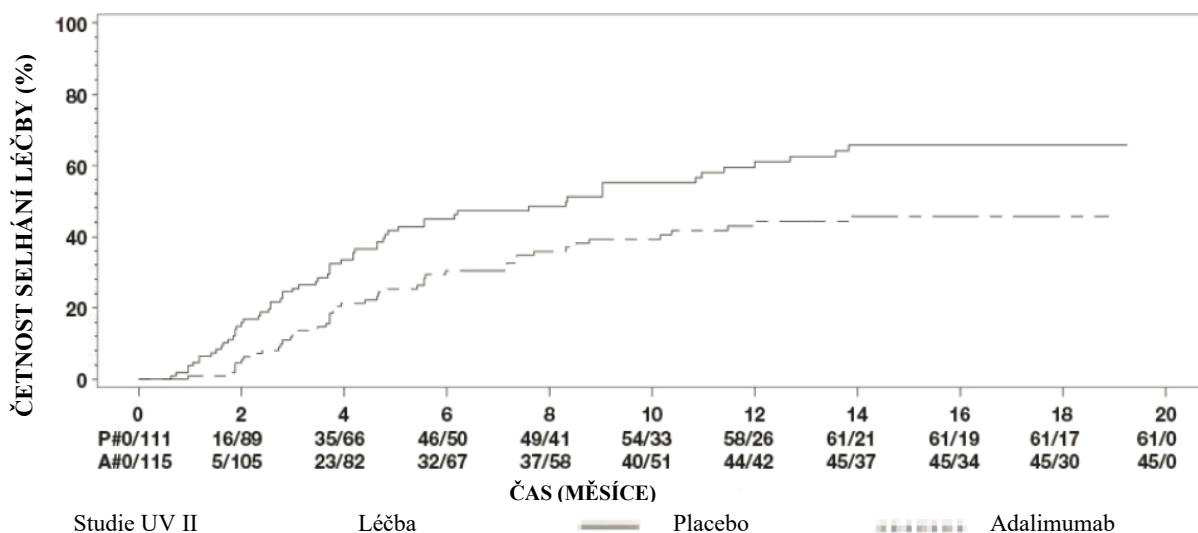
^a HR adalimumabu vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

^b 2stranná hodnota P z log rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)





Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = adalimumab (počet příhod/počet v riziku).

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání léčby. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ostatní komponenty selhání léčby byly numericky rozdílné ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. porušení protokolu nebo výskyt sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,43 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) při současně podávané dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,4 % očí v týdnu 78. Údaje po 78. týdnu byly s těmito výsledky konzistentní, ale počet pacientů byl nižší. Z pacientů, kteří předčasně ukončili studii, ji 18 % ukončilo z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligoartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen alespoň dva týdny před zahájením léčby hodnoceným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAID) a/nebo prednisonu ($\leq 0,2$ mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu jednou za dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie, je znázorněna v tabulce 17.

Tabulka 17. Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 z 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 18. Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkově byli odpovědi obecně lepší a u menšího množství pacientů došlo k vývinu protilátek, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu a MTX ve srovnání s monoterapií adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl adalimumab používán v kombinaci s MTX, a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užití MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu nejméně 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením - 62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s - 11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako „Physician’s Global Assessment” (PGA) ≥ 4 nebo > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo „Psoriasis Area and Severity Index” (PASI) ≥ 20 nebo ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg (např. PASI 75) než pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 19. Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojité zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti indukční a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1 : 1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 20.

Tabulka 20. Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10.

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 21. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 22.

Tabulka 21. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 22. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n = 33	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n = 38	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů			
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Uveitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali

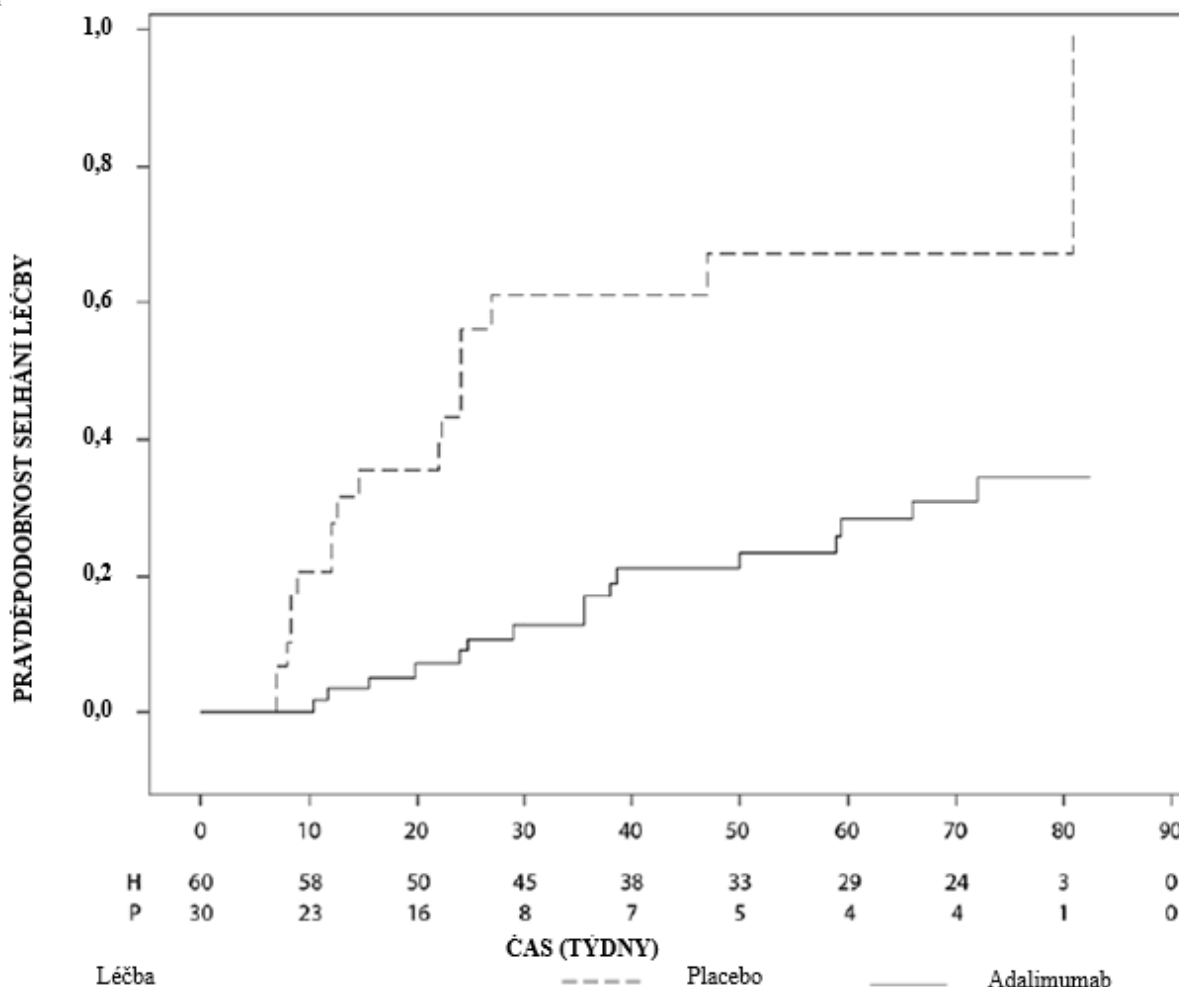
buď placebo nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost ≥ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2, $P < 0,0001$ z logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = placebo (počet v riziku); H = adalimumab (počet v riziku).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnížší

sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu, a $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu $8,8 \pm 6,6$ µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnížší $\pm$ SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnížší ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší ($\pm$ SD) koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $9,5 \pm 5,6$ µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a $3,5 \pm 2,2$ µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednu týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 µg/ml (95% CI: 1–6 µg/ml).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 µg/ml (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Dospělí

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou se pohybovala v rozmezí 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání adalimumabu v dávce 40 mg jednou za dva týdny u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou (RA) byly průměrné ustálené minimální koncentrace přibližně 5 µg/ml (bez současného podávání methotrexátu) a 8 až 9 µg/ml (se současně podávaným methotrexátem), v uvedeném pořadí. Minimální sérové hladiny adalimumabu při ustáleném stavu se zvýšily zhruba úměrně dávce po podání subkutánní dávky 20, 40 a 80 mg jednou za dva týdny a každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná minimální koncentrace při ustáleném stavu 5 µg/ml během monoterapie adalimumabem v dávce 40 mg jednou za dva týdny.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdně 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdně 0, následovaná dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 µg/ml.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátku proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (9–17 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl

zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Dihydrát dinatrium-edetátu
Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Amsparity mohou být uchovávány při teplotě do maximálně 30 °C po dobu až 30 dní. Injekční stříkačka musí být chráněna před světlem a znehodnocena, pokud není použita v průběhu těchto 30 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití (injekční stříkačka ze skla třídy I), která dále obsahuje píst (bromobutylová pryž), jehlu a kryt jehly (termoplastický elastomer).

Balení:

- 2 předplněné injekční stříkačky (0,4 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem, každá předplněná injekční stříkačka je zabalena v blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční jednorázová lahvička o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Pomocné látky se známým účinkem

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekční roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v jedné injekční jednorázové lahvičce o objemu 0,8 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý až velmi světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Amsparity podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let věku, u kterých odpověď na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) u dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let věku), u kterých odpověď na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let věku), u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Amsparity má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Amsparity indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Amsparity před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Amsparity musí být vybaveni Kartou pacienta.

Pacienti si po absolvování adekvátního školení injekční techniky mohou přípravek Amsparity aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Během léčby přípravkem Amsparity je třeba optimalizovat dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Amsparity pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu v této indikaci u pacientů mladších než 2 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba přípravkem Amsparity indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 4 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie u adalimumabu.

Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Amsparity podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Amsparity pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Amsparity doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Amsparity podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 12 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka:	40 mg jednou za dva týdny

	• 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	
--	--------------------------------------	--

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 6 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů ve věku od 6 do 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	• 80 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a • 40 mg v týdnu 2 (podáno jako jedna injekce 40 mg)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	• 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jeden den, nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a • 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jeden den)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou věku 18 let během podávání přípravku Amsparity, mají pokračovat v předepsané udržovací dávce.

U pacientů, u kterých se během 8 týdnů léčby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování v další léčbě.

Použití adalimumabu u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 6). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Amsparity může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Amsparity u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 2 roky není relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Adalimumab nebyl hodnocen u této populace pacientů. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a typech balení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Amsparity. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, by měl být zvážěn poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Amsparity ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Amsparity k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Amsparity se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Amsparity u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Závažné infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry, či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i úmrtí.

Tuberkulóza

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, včetně reaktivity i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak i extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Amsparity musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná screeningová vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v Kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsáných situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba konzultovat lékaře, jenž má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Amsparity a musí být v souladu s místními doporučeními.

Profylaktickou antituberkulózní terapii je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Amsparity také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a není jisté, že byli adekvátně léčeni.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivity tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby přípravkem Amsparity nebo po jejím ukončení příznaky suspektu pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k úmrtí.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako jsou horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Amsparity by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace viru hepatitidy B se objevila u pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (HbsAg pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být vyšetřeni na přítomnost HBV infekce ještě před započetím léčby přípravkem Amsparity. Pacienty s pozitivním testem na infekci hepatitidy B je doporučeno konzultovat s lékařem, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Amsparity, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o profylaktické antivirové léčbě nositelů HBV souběžně s léčbou antagonistou TNF, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, musí být přípravek Amsparity vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a demyelinizačního onemocnění periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Amsparity u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Amsparity. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Amsparity a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Amsparity a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojované s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Amsparity vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě adalimumabem u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Amsparity. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

Ve výzkumné klinické studii, hodnotící užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kouření.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Amsparity vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení,

bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Amsparity.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali, pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) kojencům, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Amsparity podávat s opatrností. Přípravek Amsparity je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Amsparity ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Amsparity může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Amsparity vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Amsparity nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý biologický poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Amsparity, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. Existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti u pacientů podstupujících artroplastiku během léčby adalimumabem.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí byly fatální. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 20 mg injekční roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,4 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl hodnocen u pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl adalimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat přípravek Amsparity s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Amsparity s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno v 1. trimestru, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra výskytu těhotenství ukončených porodem alespoň jednoho živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozených matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) kojencům, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Žádné účinky na kojeného novorozence/dítě se neočekávají. Proto lze přípravek Amsparity během kojení podávat.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adalimumab může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou, pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivotní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních příhod, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevens-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 7 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního a dlaždicobuněčného karcinomu), benigní neoplázie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹ Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie ¹ , intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹
	Vzácné	Plicní fibróza ¹
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolesti břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹ , autoimunitní hepatitida ¹
	Není známo	Selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , angioedém ¹ , kožní vaskulitida ¹ , lichenoidní kožní reakce ¹
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolesti
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolesti na hrudi, edém, pyrexie ¹
	Méně časté	Záněty
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹ včetně údajů ze spontánního hlášení

²⁾ Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) projevily u 12,9 % pacientů léčených adalimumabem v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se u pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončená otevřená prodloužení studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-bunčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Ve studiích I–V u pacientů s revmatoidní artritidou byla prováděna vyšetření na autoprotiátky v různých časových bodech. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů léčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let se nevyskytlo žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresivy.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou léčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (n = 93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (n = 31) a udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (n = 32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 63) nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 30), se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů léčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB04

Přípravek Amsparity je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 při IC₅₀ 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické hodnocení střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí s revmatoidní artritidou

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placebo jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali chorobu modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až vysoce aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden / v kombinované terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také výsledným ukazatelem změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

Odpověď ^a	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

** p < 0,01, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s adalimumabem 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích RA I-IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčení methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 9).

Tabulka 9. Odpověď ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z celkového počtu 542 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s adalimumabem 40 mg každý druhý týden, jich 170 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 10 let. Z těchto pacientů 154 (90,6 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinické remise (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem

v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené studii RA III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10. Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo /MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX Adalimumab/MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a methotrexát

^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

^c na základě analýzy pořadí

^d zúžení kloubní štěrbiny

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 11).

Tabulka 11. Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n = 257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
Celkové Sharpovo	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progresu byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a funkční schopnosti

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a funkční schopnosti byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, které dosáhly zlepšení tělesných funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. Mezi 250 subjekty, které dokončily otevřenou prodlouženou fázi studie RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Ložisková psoriáza u dospělých

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla rovněž hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou se současným psoriatickým postižením rukou a/nebo chodidel, kteří byli kandidáty pro systémovou terapii v randomizované dvojitě zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A používali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a užívali v otevřené fázi studie 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti,

u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a kteří byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre PGA se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti užívali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří používali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 12 a 13).

Tabulka 12. Studie Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabulka 13. Studie Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. methotrexát

^c $p < 0,01$, adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, $p < 0,001$. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 %

pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na „středně těžké“ nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby PGA „čistý“ nebo „minimální“, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (REACH) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidel. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi „čisté“ nebo „téměř čisté“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % resp. 4,3 % [$P = 0,014$]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 14). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientů) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientů)).

Tabulka 14. Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Cílový parametr	Týden 16		Týden 26		Týden 52
	Placebem kontrolovaná Placebo n = 108	Adalimumab b 40 mg každý druhý týden n = 109	Placebem kontrolovaná Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Otevřená Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a ≥ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa u dospělých

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 15). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 15. Výsledky účinnosti v týdnu 12, studie HS I a II

	HS studie I		HS studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně
Klinická odpověď „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR) ^a	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %)*	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %)**
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)**

* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a U všech randomizovaných pacientů.

^b U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3 , na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; studie HS-I a HS-II), celkovou spokojeností pacienta s léčbou, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 16).

Tabulka 16. Poměr pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerážení léčby adalimumabem jednou týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)

Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
----------	-------------	-------------	-------------

^a Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

^b U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Crohnova choroba u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívající placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg týdnů 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 17.

Tabulka 17. Indukce klinické remise a odpovědí (procento pacientů)

	Studie CD I: pacienti dosud neléčení infliximabem			Studie CD II: pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
Týden 4					
Klinická remise	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpověď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 18. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

Tabulka 18. Přetrvávání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden	Adalimumab 40 mg týdně
Týden 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58)**	15 % (11 ze 74)**
Týden 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3 z 66)	29 % (17 z 58)*	20 % (15 ze 74)**

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených adalimumabem, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnech nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studií CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Uveitida u dospělých pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti

dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závažného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závažného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepším korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili účast ve studiích UV I a UV II, byli vhodní pro zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení s původně plánovaným trváním 78 týdnů. Pacientům bylo povoleno pokračovat s hodnoceným léčivem déle než 78 týdnů, až do doby, kdy měli k adalimumabu přístup.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 19). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 19. Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza Léčba	n	Selhání n (%)	Střední doba do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95 % pro HR ^a	P hodnota ^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

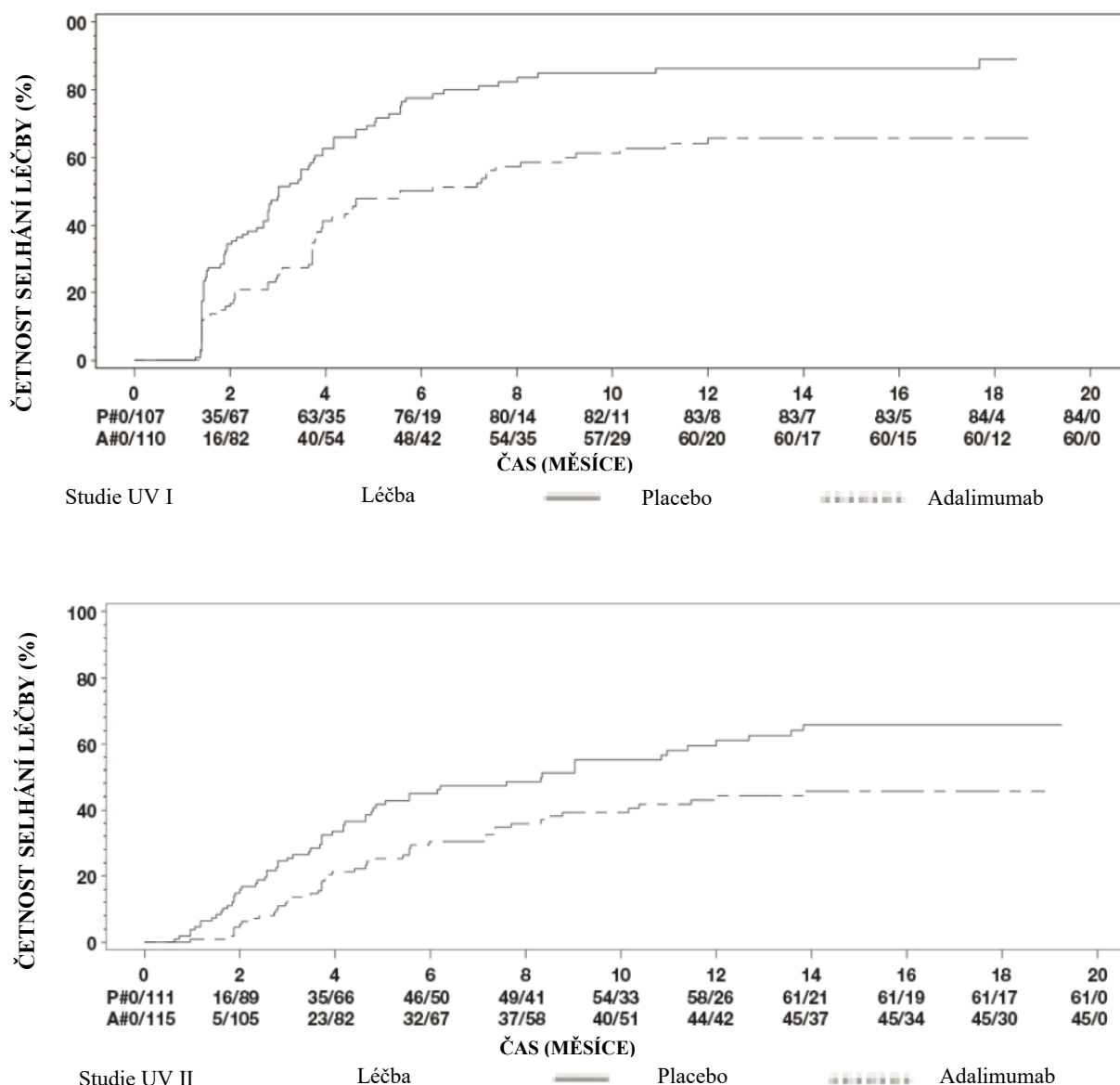
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných, než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

^a HR adalimumabu vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

^b 2stranná hodnota *P* z log rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = adalimumab (počet příhod/počet v riziku).

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání léčby. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ostatní komponenty selhání léčby byly numericky rozdílné ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. porušení protokolu nebo výskyt sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,43 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) při současně podávané dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,46 % očí v týdnu 78. Údaje po 78. týdnu byly s těmito výsledky konzistentní, ale počet pacientů byl nižší. Z pacientů, kteří předčasně ukončili studii, ji 18 % ukončilo z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligoartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen alespoň dva týdny před zahájením léčby hodnoceným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách nesteroidních protizánětlivých přípravků (NSAIDs) a/nebo prednisonu ($\leq 0,2$ mg /kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu jednou za dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v tabulce 20.

Tabulka 20. Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 z 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 21. Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkové odpovědi byly obecně lepší a protilátky se vytvořily u méně pacientů, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu s MTX ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni adalimumabem samotným. Vezmeme-li tyto výsledky v úvahu, pak je vhodné doporučit adalimumab k použití v kombinaci s MTX a k použití v monoterapii u těch pacientů, pro které není podávání MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu nejméně 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních

kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako „Physician’s Global Assessment” (PGA) ≥ 4 nebo > 20 % BSA nebo > 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo „Psoriasis Area and Severity Index” (PASI) ≥ 20 nebo ≥ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti (např. PASI 75) více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg, než pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 22. Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojité zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem u dospívajících pacientů s HS. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního

profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti indukční a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1 : 1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 23.

Tabulka 23. Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10.

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 24. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 25.

Tabulka 24. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 25. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. Přibližně u 16 % pacientů ve studii selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3 : 2 k podávání dvojité zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávkou 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období nezaslepenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď dle částečného Mayo skóre (PMS; definováno jako snížení PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem), randomizováno rovnoměrně do dvojité zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k podávání placeba, ale nebyli zahrnuti do konfirmační analýzy účinnosti.

Vzplanutí onemocnění bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně o 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí onemocnění v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni k opětovnému podávání indukční dávky 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo k dávce 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) a poté pokračovali v léčbě příslušným režimem udržovací dávky.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako $PMS \leq 2$ a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 26.

Tabulka 26: Klinická remise podle PMS v týdnu 8

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávku 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

Poznámka 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6

Poznámka 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr

V týdnu 52 byly u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg), hodnoceny klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definováno jako endoskopické Mayo podskóre ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisi v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8 (tabulka 27).

Tabulka 27: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí podle PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně

^c U pacientů, kteří souběžně užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Poznámka: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako snížení PUCAI o ≥ 20 bodů v porovnání s výchozím stavem) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI < 10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 28).

Tabulka 28: Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab^d Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^e Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise podle PUCAI u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávku 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně

Poznámka 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6

Poznámka 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry

Poznámka 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhlo 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení skóre IMPACT III a skóre pracovní produktivity a aktivity postižení (WPAI) podle hodnocení pečovatele.

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu v porovnání s výchozím stavem a u subjektů s vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) jednou týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

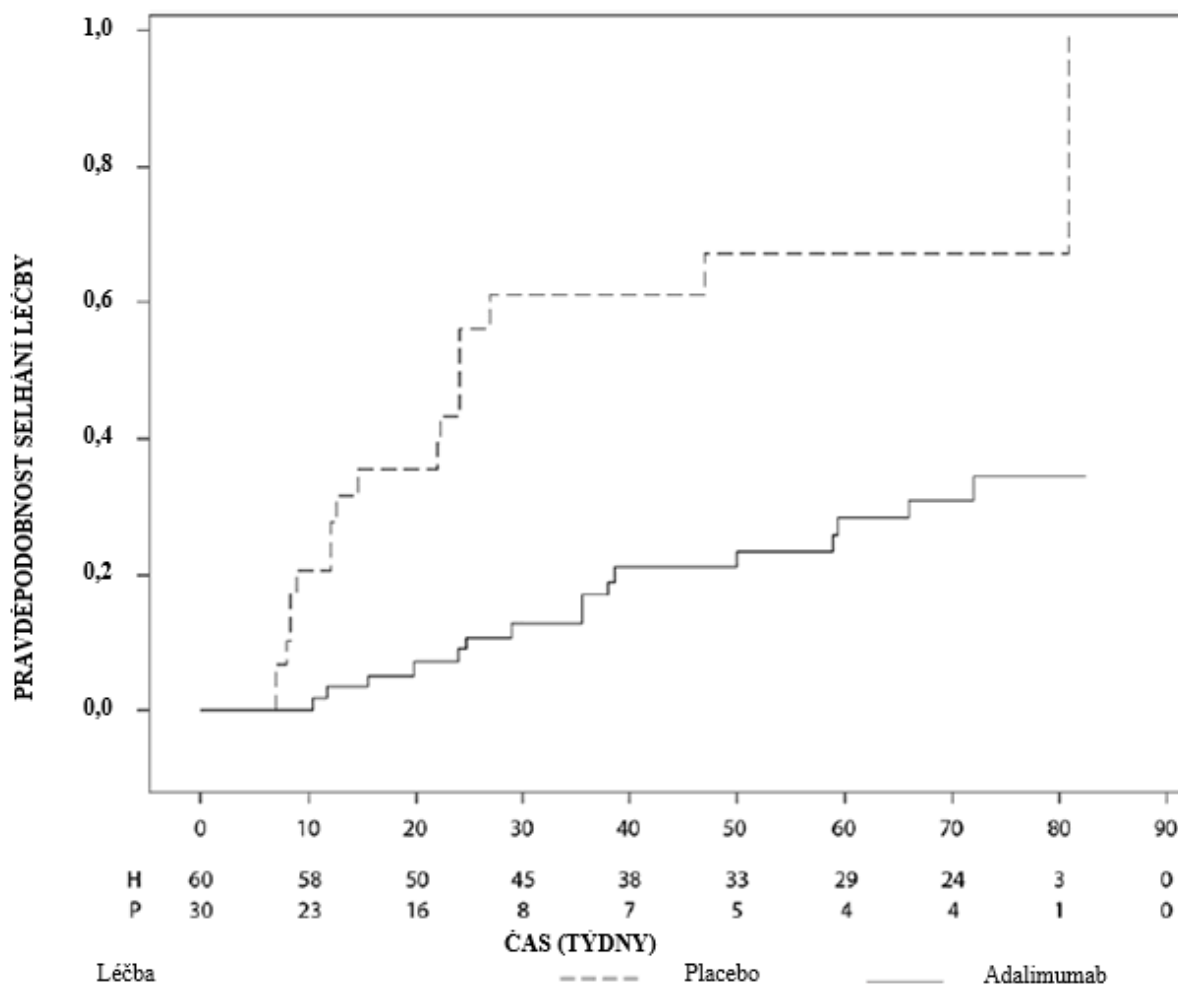
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost $\geq$ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2, $P < 0,0001$ z logrank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = placebo (počet v riziku); H = adalimumab (počet v riziku).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v séru v ustáleném stavu (hodnoty měřené od 20. do 48. týdne) $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) při současném podávání methotrexátu.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu, a $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdně 24) adalimumabu v ustáleném stavu $8,8 \pm 6,6$ µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a $11,8 \pm 4,3$ µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnižší $\pm$ SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % CV).

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u adolescentů s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnížší ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednou týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, jednou týdně).

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla průměrná nejnížší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml v týdnu 52. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ($\pm$ SD) nejnížší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml v týdnu 52.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládáné expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 μ g/ml (95% CI: 1–6 μ g/ml).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 μ g/ml (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Dospělí

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–

10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou se pohybovala v rozmezí 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou byla průměrná nejnižší koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 5 µg/ml při léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden v monoterapii.

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 80 mg v týdně 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 mg/ml v týdně 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdně 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 mg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdně 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdně 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnižší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdně 0, následovaná dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 µg/ml.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a UC).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (917 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože

neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Dihydrát dinatrium-edetátu
Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé injekční lahvičky přípravku Amsparity mohou být uchovávány při teplotě do maximálně 30 °C po dobu až 30 dní. Injekční lahvička musí být chráněna před světlem a znehodnocena, pokud není použita v průběhu těchto 30 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Amsparity 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce na jedno použití (lahvička ze skla třídy I) uzavřené gumovou zátkou, hliníkovou pertlí a odtrhovacím uzávěrem.

1 balení obsahující 2 krabičky, z nichž každá obsahuje:
1 injekční lahvičku (0,8 ml sterilního roztoku), 1 prázdnou sterilní injekční stříkačku, 1 injekční jehlu,
1 adaptér k injekční lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná jednorázová injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné jednorázové pero na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka produkovaná ovariálními buňkami čínských křečků.

Pomocné látky se známým účinkem

Amsparity 40 mg injekční roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,8 ml a předplněném jednorázovém peru, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý až velmi světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Amsparity je v kombinaci s methotrexátem indikován:

- k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Amsparity je možné podávat v monoterapii při intoleranci methotrexátu nebo v případech, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné.

RTG vyšetřením bylo prokázáno, že přípravek Amsparity snižuje rychlost progresu poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován, v kombinaci s methotrexátem, k léčbě aktivní polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let, u kterých odpověď na léčbu jedním nebo více chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARDs) nebyla dostatečná. Při nesnášenlivosti methotrexátu nebo v případě, kdy pokračování v léčbě methotrexátem není vhodné, může být přípravek Amsparity podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů mladších 2 let.

Entezopatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě aktivní entezopatické artritidy u pacientů ve věku od 6 let, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na konvenční léčbu nebo u nichž tato léčba nebyla tolerována (viz bod 5.1).

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, ale s objektivními známkami zánětu (jako je zvýšené CRP a/nebo známky na MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícím antirevmatickým přípravkem nebyla dostatečná. U přípravku Amsparity bylo prokázáno snížení rychlosti progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno pomocí RTG u pacientů se symetrickým polyartikulárním subtypem onemocnění (viz bod 5.1) a zlepšení fyzických funkcí.

Psoriáza

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let věku, u kterých odpověď na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Hidradenitis suppurativa

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) u dospělých a dospívajících od 12 let při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS (viz body 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u dospělých pacientů, kteří i přes plnou a adekvátní léčbu kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy na tuto léčbu neodpovídali; nebo kteří ji netolerují, nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let věku), u kterých odpověď na konvenční léčbu včetně primární nutriční léčby a kortikosteroidů a/nebo imunosupresiv nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u pediatrických pacientů (od 6 let věku), u kterých odpověď na předchozí konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a/nebo 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA) nebyla dostatečná, nebo kteří ji netolerují nebo je u nich tato léčba kontraindikována.

Uveitida

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě neinfekční intermediální a zadní uveitidy a panuveitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na terapii kortikosteroidy nebyla dostatečná, u pacientů vyžadujících kortikosteroidy šetřící terapii, nebo u pacientů, pro něž terapie kortikosteroidy není vhodná.

Uveitida u pediatrických pacientů

Přípravek Amsparity je indikován k léčbě chronické neinfekční přední uveitidy u pediatrických pacientů ve věku od 2 let, u kterých odpověď na konvenční léčbu nebyla dostatečná nebo kteří ji netolerují nebo u nichž tato léčba není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Amsparity má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Amsparity indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Amsparity před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Amsparity musí být vybaveni Kartou pacienta.

Pacienti si po absolvování adekvátního školení injekční techniky mohou přípravek Amsparity aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Během léčby přípravkem Amsparity je třeba optimalizovat dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka přípravku Amsparity u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Amsparity je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Amsparity se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních antiflogistik či analgetik. Pro kombinaci s chorobu modifikujícími antirevmatickými léky, s výjimkou methotrexátu, viz body 4.4 a 5.1.

Pokud u některých pacientů na monoterapii adalimumabem dojde ke snížení odpovědi na léčbu přípravkem Amsparity 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Přerušení podávání

Je-li to potřeba, lze podávání přípravku přerušit, například před operací nebo při výskytu závažné infekce. Dostupné údaje naznačují, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejné významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání.

Ankylozující spondylitida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. U pacientů, u kterých nedošlo k odpovědi během této doby, je nutné zvážit její pokračování.

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Amsparity pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce.

Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Amsparity 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu léčby přínos ze zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Přínos a rizika pokračování léčby 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny by měly být pečlivě zváženy u pacientů, u kterých nedošlo po zvýšení dávkování k adekvátní odpovědi (viz bod 5.1). V případě dosažení adekvátní odpovědi při dávkování 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny může být dávkování následně sníženo na 40 mg každý druhý týden.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa

Doporučená úvodní dávka přípravku Amsparity u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Amsparity pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Amsparity doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, lze ji znovu zahájit dávkou přípravku Amsparity 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz bod 5.1).

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Amsparity u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdně 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a následované 80 mg v týdně 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni), je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávaná subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Amsparity ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znovu, může být přípravek Amsparity opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

V průběhu udržovací léčby by měly být dávky kortikosteroidů postupně snižovány ve shodě se zavedenými postupy klinické praxe.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Amsparity 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Amsparity každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Někteří pacienti, u nichž se odpověď na léčbu nerozvinula do týdne 4, mohou profitovat, pokud v udržovací léčbě pokračují až do týdne 12. U pacientů, u kterých se v průběhu tohoto období odpověď na léčbu nerozvine, musí být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Amsparity u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdně 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg v týdně 2 (podáno jako

dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po úvodní léčbě je doporučená dávka 40 mg každý druhý týden subkutánně.

V průběhu udržovací léčby lze snižovat dávky kortikosteroidů v souladu s místními doporučeními pro klinickou praxi.

Někteří pacienti, u kterých dojde k poklesu odpovědi na léčbu přípravkem Amsparity 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Amsparity každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 2-8 týdnů léčby. V léčbě přípravkem Amsparity se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Amsparity u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Zkušenosti se zahájením léčby samotným přípravkem Amsparity jsou omezené. Terapii přípravkem Amsparity lze zahájit v kombinaci s kortikosteroidy a/nebo jinými nebiologickými imunomodulačními látkami. Dávku současně podávaných kortikosteroidů je možno v souladu s klinickou praxí začít snižovat dva týdny po zahájení terapie přípravkem Amsparity.

Doporučuje se jednou ročně posoudit přínosy a rizika pokračující dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo u těchto skupin pacientů hodnoceno. Nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

Doporučená dávka přípravku Amsparity pro pacienty s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, ve věku od 2 let, vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 1. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 12 týdnů léčby. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Použití adalimumabu v této indikaci u pacientů mladších než 2 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou ve věku od 6 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Amsparity se podává jednou za dva týdny subkutánní injekcí.

Tabulka 2. Dávka přípravku Amsparity u pacientů s entezopatickou artritidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	20 mg jednou za dva týdny
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny

Adalimumab nebyl hodnocen u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Psoriatická artritida a axiální spondyloartritida včetně ankylozující spondylitidy

Použití adalimumabu v indikacích ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy u pediatrické populace není relevantní.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 3. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	Úvodní dávka 20 mg s následným podáváním 20 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce
≥ 30 kg	Úvodní dávka 40 mg s následným podáváním 40 mg jednou za dva týdny od jednoho týdne po úvodní dávce

Pokračování terapie déle než 16 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba přípravkem Amsparity indikována opětovně, měl by být dodržen výše uvedený postup dávkování a trvání léčby.

Bezpečnost adalimumabu u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou byla hodnocena průměrně 13 měsíců.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 4 roky není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

Nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem u dospívajících pacientů s HS. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 80 mg v týdnu 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdne 1 ve formě subkutánní injekce.

U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg přípravku Amsparity podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Amsparity pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Amsparity doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů by mělo být pečlivě zváženo u pacientů, u kterých během tohoto období nedošlo k žádnému zlepšení.

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Amsparity podle potřeby znovu zahájena.

Přínos a rizika nepřetržité dlouhodobé léčby mají být pravidelně přehodnocovány (viz data u dospělých v bodě 5.1).

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 12 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 4). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 4. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 V případě, že je nutná rychlejší odpověď s vědomím, že riziko nežádoucích účinků může být vyšší při použití vyšší indukční dávky, může být použita následující dávka: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2	40 mg jednou za dva týdny

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:

- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

Pokračování v léčbě je třeba pečlivě zvážit u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 6 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pacientů ve věku od 6 do 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 5). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 5. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4*
< 40 kg	80 mg v týdnu 0 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jeden den) a 40 mg v týdnu 2 (podáno jako jedna injekce 40 mg)	40 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jeden den, nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) a 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jeden den)	80 mg jednou za dva týdny

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou věku 18 let během podávání přípravku Amsparity, mají pokračovat v předepsané udržovací dávce.

U pacientů, u kterých se během 8 týdnů léčby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování v další léčbě.

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 6 let není relevantní.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 6). Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí.

U pediatrických pacientů s uveitidou nejsou k dispozici žádné zkušenosti s léčbou adalimumabem bez současné léčby methotrexátem.

Tabulka 6. Dávka přípravku Amsparity u pediatrických pacientů s uveitidou

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
< 30 kg	20 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem
≥ 30 kg	40 mg jednou za dva týdny v kombinaci s methotrexátem

Při zahájení léčby přípravkem Amsparity může být podána úvodní dávka 40 mg pacientům s tělesnou hmotností < 30 kg nebo 80 mg pacientům s tělesnou hmotností ≥ 30 kg jeden týden před zahájením udržovací léčby. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky přípravku Amsparity u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

Použití adalimumabu v této indikaci u dětí mladších než 2 roky není relevantní.

Je doporučeno, aby byl každý rok vyhodnocen poměr přínosu a rizika pokračování dlouhodobé léčby (viz bod 5.1).

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a/nebo typech balení v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Způsob podání

Přípravek Amsparity se podává subkutánní injekcí. Podrobný návod k použití je uveden v příbalové informaci.

Přípravek Amsparity je k dispozici v dalších silách a typech balení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako jsou sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Riziko rozvoje infekcí může stoupat při porušené funkci plic. Pacienti musí být proto pečlivě sledováni z hlediska výskytu

infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Amsparity. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí včetně chronické nebo lokalizované infekce do té doby, než jsou tyto infekce terapeuticky zvládnuty. U pacientů, kteří přišli do styku s tuberkulózou, a pacientů, kteří cestovali do oblastí s vysokým rizikem výskytu tuberkulózy nebo endemických mykóz, jako například histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, by měl být zvážěn poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Amsparity ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Amsparity k rozvoji nové infekce, musí být pečlivě sledováni a podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Amsparity se přerušuje a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby přípravkem Amsparity u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní medikaci.

Závažné infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry, či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritidu, septickou artritidu a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i úmrtí.

Tuberkulóza

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy včetně reaktivace i nového vzniku infekce. Hlášení zahrnovala jak pulmonální, tak extrapulmonální (tj. diseminovanou) tuberkulózu.

Před zahájením léčby přípravkem Amsparity musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná screeningová vyšetření (tj. kožní tuberkulinový test a RTG vyšetření hrudníku), přičemž se lze řídit místními doporučeními. Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v Kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Amsparity nesmí být zahájena u pacientů s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3).

Ve všech níže popsaných situacích by měl být velmi pečlivě posouzen poměr přínosu a rizika léčby.

Jestliže existuje podezření na latentní tuberkulózu, je třeba konzultovat lékaře, jenž má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

V případě diagnózy latentní tuberkulózy musí být odpovídající profylaktická antituberkulózní léčba započata ještě před zahájením léčby přípravkem Amsparity a musí být v souladu s místními doporučeními.

Profylaktickou antituberkulózní terapii je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Amsparity také u pacientů, u kterých se, i přes negativní testy na tuberkulózu, vyskytují závažné nebo významné

rizikové faktory pro její rozvoj nebo mají dřívější anamnézu latentní či aktivní tuberkulózy a není jisté, že byli adekvátně léčeni.

U pacientů léčených adalimumabem se i přes profylaktickou léčbu tuberkulózy objevily případy reaktivace tuberkulózy. U některých pacientů, kteří byli v minulosti úspěšně léčeni na aktivní tuberkulózu, se během léčby adalimumabem znovu rozvinula aktivní tuberkulóza.

Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví během léčby příprvkem Amsparity nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů užívajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k úmrtí.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako jsou horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dyspnoe a/nebo plicní infiltráty či jiné závažné systémové onemocnění s nebo bez doprovodného šoku, je třeba pomýšlet na možnost invazivní plísňové infekce; používání přípravku Amsparity by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

Reaktivace viru hepatitidy B se objevila u pacientů užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (HbsAg pozitivní).

Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být vyšetřeni na přítomnost HBV infekce ještě před započetím léčby přípravkem Amsparity. Pacienty s pozitivním testem na infekci hepatitidy B je doporučeno konzultovat s lékařem, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Amsparity, musí být v průběhu léčby a několik dalších měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni z hlediska výskytu známek či projevů aktivní HBV infekce. Adekvátní údaje o profylaktické antivirové léčbě nositelů HBV souběžně s léčbou antagonistou TNF, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, musí být přípravek Amsparity vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpornou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerpace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a demyelinizačního onemocnění periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Amsparity u pacientů s preexistujícími nebo v nedávné době vzniklými demyelinizačními poruchami centrálního nebo periferního nervového systému; pokud se některá z uvedených poruch objeví, je třeba zvážit vysazení přípravku Amsparity. Je známo, že existuje spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačními poruchami centrálního nervového systému. U pacientů s neinfekční intermediální uveitidou je třeba před zahájením terapie přípravkem Amsparity a pravidelně během léčby provádět neurologické vyšetření k posouzení preexistujících nebo vyvíjejících se demyelinizačních poruch centrálního nervového systému.

Alergické reakce

Při podávání adalimumabu v klinických studiích byly závažné alergické reakce, spojené s jeho podáním, pozorovány pouze vzácně. V klinických studiích s adalimumabem se občas vyskytly nezávažné alergické reakce. Hlášení z praxe uvádějí výskyt závažných alergických reakcí, včetně anafylaxe, po podání adalimumabu. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná alergická reakce, musí být ihned ukončeno podávání přípravku Amsparity a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

Ve studii u 64 pacientů s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem, nebylo prokázáno snížení hypersenzitivity opožděného typu, snížení hladin imunoglobulinů nebo změna v počtu efektorových T, B a NK buněk, monocytů/makrofágů a neutrofilů.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných částech klinických studií s antagonisty TNF bylo u pacientů léčených antagonisty TNF pozorováno v porovnání s kontrolní skupinou pacientů více případů malignit včetně lymfomů. Jejich výskyt byl však vzácný. V postmarketingovém období byly u pacientů léčených TNF-antagonisty hlášeny případy leukémie. U pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což komplikuje odhad rizika. Podle současného stavu znalostí nelze u pacientů léčených antagonisty TNF vyloučit možné riziko rozvoje lymfomů, leukémie a jiných maligních onemocnění.

V postmarketingovém období byly u dětí, adolescentů a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a adolescentů léčených TNF-blokátory nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a je obvykle fatální. Některé z těchto T-buněčných lymfomů, spojované s adalimumabem, se vyskytly u mladých pacientů léčených současně azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem pro zánětlivé střevní onemocnění. Možné riziko kombinace azathioprinu nebo 6-merkaptopurinu a adalimumabu je třeba pečlivě zvážit. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Amsparity vyloučit (viz bod 4.8).

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s anamnézou maligního onemocnění nebo v případech, kde by léčba adalimumabem dále pokračovala i u pacientů, u kterých došlo k rozvoji maligního onemocnění. Je proto zapotřebí ještě větší opatrnost při úvaze o léčbě adalimumabem u těchto pacientů (viz bod 4.8).

Všechny pacienty, zvláště pacienty s anamnézou rozsáhlé imunosupresivní léčby nebo pacienty s psoriázou, kteří byli v minulosti léčeni PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost nemelanomového kožního karcinomu ještě před a během léčby přípravkem Amsparity. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

Ve výzkumné klinické studii, hodnotící užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli těžcí kuřáci. Z tohoto důvodu je zapotřebí opatrnosti při užívání jakéhokoli TNF-antagonisty u pacientů s CHOPN, stejně jako u pacientů s vyšším rizikem vzniku malignit v důsledku jejich těžkého kuřáctví.

Podle současných údajů není známo, zda léčba adalimumabem ovlivňuje riziko vzniku dysplázie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplázie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplázie nebo kolorektální karcinom, by měli být vyšetřeni na možný rozvoj dysplázie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Amsparity vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Amsparity.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a trísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se sekundárního přenosu infekce v důsledku živé vakcíny u pacientů léčených adalimumabem.

Doporučuje se, aby pediatričtí pacienti absolvovali, pokud možno, všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) kojencům, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Amsparity podávat s opatrností. Přípravek Amsparity je kontraindikován u středně těžkého až těžkého srdečního selhání (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji nebo zhoršení příznaků městnavého srdečního selhání, musí být léčba přípravkem Amsparity ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Amsparity může vést ke tvorbě autoimunitních protilátek. Dopad dlouhodobé léčby adalimumabem na rozvoj autoimunitních onemocnění není znám. Jestliže se u pacienta v souvislosti s léčbou přípravkem Amsparity vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Amsparity nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF

V klinických studiích sledujících současné podávání anakinry a dalšího antagonisty TNF – etanerceptu, byly pozorovány závažné infekce, přičemž nebyl zjištěn žádný další klinický přínos v porovnání s monoterapií etanerceptem. Vzhledem k původu nežádoucích účinků pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptem a anakinrou se mohou vyskytnout obdobné toxické projevy při

podávání kombinace anakinry a jiných antagonistů TNF. Proto se nedoporučuje používat kombinaci adalimumabu a anakinry (viz bod 4.5).

Současné používání adalimumabu spolu s jinými biologickými DMARDs (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

U pacientů léčených adalimumabem existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku v souvislosti s chirurgickými výkony. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý biologický poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Amsparity, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. Existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti u pacientů podstupujících artroplastiku během léčby adalimumabem.

Obstrukce tenkého střeva

Selhání odpovědi na léčbu u Crohnovy choroby může signalizovat výskyt fixované fibrotické striktury, která si může vyžádat chirurgickou léčbu. Dostupné údaje naznačují, že adalimumab nezhoršuje ani nezpůsobuje striktury.

Starší pacienti

Frekvence závažných infekcí u pacientů ve věku nad 65 let (3,7 %), léčených adalimumabem, byla vyšší než u pacientů ve věku do 65 let (1,5 %). Některé z těchto infekcí byly fatální. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 20 mg injekční roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,4 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Adalimumab byl hodnocen u pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl adalimumab podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Při podávání adalimumabu v kombinaci s methotrexátem byla v porovnání s monoterapií tvorba protilátek nižší. Podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1).

Kombinovat přípravek Amsparity s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat přípravek Amsparity s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Těhotenství

Z velkého počtu přibližně 2 100 prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno v 1. trimestru, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra výskytu těhotenství ukončených porodem alespoň jednoho živého dítěte s významnou vrozenou vadou byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

Ve vývojové toxikologické studii prováděné na opicích nebyly zjištěny známky toxicity u matek, embryotoxicity či teratogenity. Preklinická data o účinku adalimumabu na postnatální toxicitu nejsou k dispozici (viz bod 5.3).

Adalimumab podávaný v těhotenství může vzhledem k inhibici TNF α ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné.

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí narozených matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) kojencům, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala.

Kojení

Z omezených (limitovaných) informací v publikované literatuře vyplývá, že adalimumab je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích s přítomností adalimumabu v mateřském mléce v koncentracích od 0,1 % do 1 % sérové hladiny matky. Při perorálním podávání proteinů imunoglobulinu G probíhá jejich proteolýza ve střevech a jejich biologická dostupnost je nízká. Žádné účinky na kojeného novorozence/dítě se neočekávají. Proto lze přípravek Amsparity během kojení podávat.

Fertilita

Preklinické studie zaměřené na vliv adalimumabu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adalimumab může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s hidradenitis suppurativa a uveitidou. Pivovní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu pro nežádoucí účinky ve dvojité zaslepené kontrolované části klíčových studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako jsou nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolesti hlavy a muskuloskeletální bolest.

U adalimumabu byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. TNF antagonisté, jako například adalimumab, ovlivňují imunitní systém a jejich užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních příhod, případy lupus erythematodes a stavů podobných lupusu a Stevens-Johnsonův syndrom.

Pediatrická populace

Obecně byly nežádoucí účinky u pediatrických pacientů, pokud jde o typ a četnost výskytu, podobné těm, které byly pozorovány u dospělých pacientů.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 7 níže: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, kloubní infekce

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního a dlaždicobuněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie ¹
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) ¹ Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza ¹ , vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolesti hlavy
	Časté	Parestzie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda ¹ , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu ¹ , arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie ¹ , intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek ¹
	Vzácné	Plicní fibróza ¹
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolesti břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Vzácné	Perforace střeva ¹
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B ¹ , autoimunitní hepatitida ¹
	Není známo	Selhání jater ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) ¹ , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie ¹ , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnsonův syndrom ¹ , angioedém ¹ , kožní vaskulitida ¹ , lichenoidní kožní reakce ¹
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolesti

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom ¹
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolesti na hrudi, edém, pyrexie ¹
	Méně časté	Záněty
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
---------------------------------	------------------	-------------------------

* další informace lze nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹ včetně údajů ze spontánního hlášení

² Průměrná změna tělesné hmotnosti od výchozí hodnoty se v případě adalimumabu pohybovala od 0,3 do 1,0 kg v indikacích pro dospělé v porovnání s (mínus) -0,4 kg až 0,4 kg v případě placeba během léčby po dobu 4–6 měsíců. Zvýšení tělesné hmotnosti o 5–6 kg bylo pozorováno rovněž v dlouhodobých prodloužených studiích, které nezahrnovaly kontrolní skupinu, s průměrnou expozicí přípravku přibližně 1–2 roky, zejména u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou. Mechanismus tohoto účinku není jasný, mohl by však souviset s protizánětlivým účinkem adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostní profil u pacientů s hidradenitis suppurativa léčených adalimumabem jednou týdně byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Uveitida

Bezpečnostní profil u pacientů s uveitidou léčených adalimumabem jednou za dva týdny byl v souladu se známým bezpečnostním profilem adalimumabu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) projevyly u 12,9 % pacientů léčených adalimumabem v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V pivotních kontrolovaných studiích u dospělých a dětí se u pacientů léčených adalimumabem vyskytla infekce ve frekvenci 1,51 a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou ve frekvenci 1,46 případů na pacienta léčeného po dobu jednoho roku (případ/pacient/rok). Jednalo se především o nazofaryngitidu, infekci horních cest dýchacích a sinusitidu. Většina pacientů pokračovala po vyléčení infekce v léčbě adalimumabem.

Výskyt závažných infekcí u pacientů léčených adalimumabem činil 0,04 případů/pacient/rok a u pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou 0,03 případů/pacient/rok.

V kontrolovaných a otevřených studiích u dospělých i pediatrických pacientů s adalimumabem byly hlášeny závažné infekce (včetně fatálních infekcí, které se vyskytovaly vzácně), jako jsou tuberkulóza (včetně miliární a mimoplicní tuberkulózy) a invazivní oportunní infekce (např. diseminovaná nebo mimoplicní histoplasmóza, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie

s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období pivotních klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

Když se zkombinují kontrolovaná období těchto studií a probíhající a ukončená otevřená prodloužení studií s průměrnou délkou trvání přibližně 3,3 let, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

Ve sledování po uvedení přípravku na trh v období od ledna 2003 do prosince 2010, a to především u pacientů s revmatoidní artritidou, činil výskyt všech spontánně hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. Spontánně hlášená četnost výskytu u kožního karcinomu nemelanomového typu činila přibližně 0,2 a u lymfomů přibližně 0,3 na 1 000 pacientoroků léčby (viz bod 4.4).

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné postmarketingové případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (viz bod 4.4).

Autoprotilátky

Ve studiích I–V u pacientů s revmatoidní artritidou byla prováděna vyšetření na autoprotilátky v různých časových bodech. V těchto studiích byly u 11,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 8,1 % pacientů léčených placebem a aktivní kontrolou, kteří měli negativní výchozí titry antinukleárních protilátek, zjištěny pozitivní titry ve 24. týdnu léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou, se po sledované dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku od 4 do 17 let a entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,3 % pacientů

lčených v kontrolní skupině. Ve většině případů se zvýšení ALT vyskytlo při současném podávání methotrexátu. V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let se nevyskytlo žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou se po sledované době trvání v rozmezí od 4 do 52 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,9 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresivy.

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem u pacientů s ložiskovou psoriázou se po sledované době trvání v rozmezí od 12 do 24 týdnů objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN se nevyskytlo v klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, následované 40 mg jednou týdně počínaje týdnem 4) u pacientů s hidradenitis suppurativa se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolovaných klinických studiích s adalimumabem (úvodní dávky 80 mg v týdnu 0, následované 40 mg jednou za dva týdny počínaje týdnem 1) se u dospělých pacientů s uveitidou léčených až po dobu 80 týdnů se střední expozicí 166,5 dne v případě terapie adalimumabem a 105,0 dne v případě terapie kontrolním přípravkem objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

V kontrolované klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou (n = 93), která hodnotila účinnost a bezpečnost udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý druhý týden (n = 31) a udržovací dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden (n = 32) po indukční dávce upravené podle tělesné hmotnosti 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1, a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 63) nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 (n = 30), se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,1 % (1/93) pacientů.

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatictí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

Ve studiích s Crohnovou chorobou byla u dospělých pacientů léčených kombinací adalimumabu spolu s azathioprinem/6-merkaptopurinem pozorována vyšší incidence malignit a závažných nežádoucích účinků souvisejících s infekcemi v porovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze adalimumabem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyla pozorována toxicita omezující dávku léku. Nejvyšší hodnocenou dávkou bylo opakované intravenózní podávání 10 mg/kg, což je přibližně 15násobek doporučené dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB04

Přípravek Amsparity je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Adalimumab se specificky váže na TNF a neutralizuje biologickou funkci TNF blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk.

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 při IC₅₀ 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

Po léčbě adalimumabem byl u pacientů s revmatoidní artritidou v porovnání s výchozím stavem pozorován rychlý pokles hladin ukazatelů akutní fáze zánětu (C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů (FW)) a sérových cytokinů (IL-6). Po podání adalimumabu byly rovněž sníženy sérové koncentrace matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), které vyvolávají přestavbu tkání způsobující destrukci chrupavek. U pacientů léčených adalimumabem obvykle došlo ke zlepšení hematologických známek chronického zánětu.

Rychlý pokles hladin CRP během léčby adalimumabem byl také pozorován u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a hidradenitis suppurativa. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické hodnocení střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Rheumatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

Ve studii RA I bylo hodnoceno 271 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem a léčba methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg (10 mg v případě nesnášenlivosti methotrexátu) jednou týdně nebyla dostatečně účinná, při konstantní dávce 10–25 mg

methotrexátu jednou týdně. Pacienti dostávali dávky 20, 40 nebo 80 mg adalimumabu nebo placebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů. Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

Studie RA IV primárně hodnotila bezpečnost léčby u 636 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší. Studie se mohli zúčastnit pacienti, kteří dosud neužívali choroby modifikující antirevmatické léky, i pacienti, kteří byli i v průběhu studie léčeni revmatologickou léčbou za předpokladu, že tato terapie byla stabilní po dobu nejméně 28 dní. Jednalo se o léčbu methotrexátem, leflunomidem, hydroxychlorochinem, sulfasalazinem a/nebo solemi zlata. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg adalimumabu nebo placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Studie RA V hodnotila 799 dospělých pacientů se středně až výrazně aktivní časnou revmatoidní artritidou dosud neléčených methotrexátem (průměrné trvání nemoci méně než 9 měsíců). Tato studie hodnotila účinnost adalimumabu 40 mg podávaného každý druhý týden / v kombinované terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů u revmatoidní artritidy po dobu 104 týdnů. Po ukončení prvních 104 týdnů bylo 497 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze, ve které bylo 40 mg adalimumabu podáváno každý druhý týden po dobu až 10 let.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také výsledným ukazatelem změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo /MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo /MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b /MTX ^c n = 207
ACR 50						
6 měsíců	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

^a Studie RA I za 24 týdnů, studie RA II za 26 týdnů a studie RA III za 24 a 52 týdnů

^b Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I-IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení aktivity onemocnění a bolesti lékařem a pacientem, skóre indexu disability (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). Ve studii RA III toto zlepšení přetrvávalo po dobu 52 týdnů.

V otevřené prodloužené studii fáze 3 s revmatoidní artritidou si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu až 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

Ve studii RA IV byla ACR 20 odpověď u pacientů léčených adalimumabem a standardní léčbou statisticky významně lepší než u pacientů léčených placebem a standardní léčbou ($p < 0,001$).

Ve studiích RA I-IV dosáhli pacienti léčení adalimumabem statisticky významné odpovědi ACR 20 a 50 v porovnání s placebem již za jeden až dva týdny po zahájení léčby.

Ve studii RA V u pacientů s časnou revmatoidní artritidou, kteří dosud nebyli léčeni methotrexátem, vedla kombinovaná léčba adalimumabem a methotrexátem k rychlejší a významně větší odpovědi ACR než monoterapie methotrexátem a monoterapie adalimumabem v 52. týdnu a odpověď přetrvávala i ve 104. týdnu (viz tabulka 9).

Tabulka 9. Odpověď ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

Odpověď	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX X n = 268	Hodnota a p ^a	Hodnota p ^b	Hodnota p ^c
---------	----------------	-----------------------	--------------------------------	-----------------------------	---------------------------	---------------------------

- ^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.
- ^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.
- ^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z celkového počtu 542 pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s adalimumabem 40 mg každý druhý týden, jich 170 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 10 let. Z těchto pacientů 154 (90,6 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinické remise (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené studii RA III přetrvává po dobu 8 a 10 let. Po 8 letech bylo 81 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. U 48 z těchto pacientů nedošlo k progresi strukturálního poškození, což bylo definováno jako 0,5 či nižší změna hodnoty mTSS v porovnání s výchozím stavem. Po 10 letech bylo 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden radiograficky zhodnoceno. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 10. Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

	Placebo /MTX ^a	Adalimumab/ MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX Adalimumab/MTX (95% interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

- ^a methotrexát
^b 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem
^c na základě analýzy pořadí
^d zúžení kloubní štěrbin

Ve studii RA V bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna upraveného celkového Sharpova skóre (viz tabulka 11).

Tabulka 11. Radiografické průměrné změny v týdnu 52 ve studii RA V

	MTX n = 257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval spolehlivosti)	Hodnot a p^a	Hodnot a p^b	Hodnot a p^c
Celkové Sharpovo	5,7 (4,2–7,3)	3,0 (1,7–4,3)	1,3 (0,5–2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

- ^a Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.
^b Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.
^c Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneyova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresu (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu $\leq 0,5$) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 %, resp. 33,5 %, $p < 0,001$) a monoterapií adalimumabem (50,7 %, $p < 0,002$, resp. 44,5 %, $p < 0,001$).

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byla v desátém roce průměrná změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu 10,8, 9,2 a 3,9 u pacientů původně randomizovaných na léčbu methotrexátem v monoterapii, adalimumabem v monoterapii a adalimumabem v kombinaci s methotrexátem. Odpovídající poměry pacientů bez radiografické progresu byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

Kvalita života a funkční schopnosti

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a funkční schopnosti byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 52. týdnu ve studii RA III. U všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích bylo prokázáno statisticky významně větší zlepšení indexu disability HAQ mezi výchozí hodnotou a hodnotou v 6. měsíci v porovnání s placebem a ve studii RA III byly pozorovány stejné výsledky v 52. týdnu. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF 36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

Ve studii RA III se u většiny subjektů, které dosáhly zlepšení tělesných funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne. Mezi 250 subjekty, které dokončily otevřenou prodlouženou fázi studie RA V, bylo po dobu 10 let léčby zachováno zlepšení fyzických funkcí.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní ankylozující spondylitidou, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. 79 pacientů (20,1 %) bylo léčeno současně chorobu modifikujícími antirevmatiky a 37 pacientů (9,4 %) glukokortikoidy. Po zaslepené fázi následovala otevřená fáze, během níž pacienti dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 28 týdnů. Subjekty hodnocení ($n = 215$, 54 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS 20, byly předčasně zařazeny do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávaly subkutánně 40 mg adalimumabu a byly poté ve dvojité zaslepených statistických analýzách považovány za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení symptomů ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 12).

Tabulka 12. Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie AS I
Redukce symptomů

Odpověď ^a	Placebo n = 107	Adalimumab n = 208
ASAS ^a 20		
Týden 2	16 %	42 %***
Týden 12	21 %	58 %***
Týden 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týden 2	3 %	16 %***
Týden 12	10 %	38 %***
Týden 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týden 2	0 %	7 %**
Týden 12	5 %	23 %***
Týden 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Týden 2	4 %	20 %***
Týden 12	16 %	45 %***
Týden 24	15 %	42 %***

***, ** Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24

^a Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení adalimumabem vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I hodnotila pacienty s aktivní nr-axSpA. Studie nr-axSpA II byla studie s vysazením léčby u pacientů s aktivní nr-axSpA, kteří dosáhli remise během otevřené léčby adalimumabem.

Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo 6,4 u pacientů léčených adalimumabem a 6,5 u pacientů na placebo), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali ≥ 1 NSAID nebo jsou u nich NSAIDs kontraindikovány.

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojité zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 13).

Tabulka 13. Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

Odpovědi v týdnu 12 – dvojité zaslepeno	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakální klouby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments in SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d střední hodnota v porovnání s výchozí hodnotou

^e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab

^f vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (mg/l)

^g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo a adalimumab

^j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab

***, **, * Statisticky signifikantní při $p < 0,001$, $< 0,01$ a $< 0,05$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené fázi prodloužené studie bylo zlepšení příznaků a symptomů udrženo při léčbě adalimumabem do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení příznaků zánětu měřených hs-CRP a MRI u obou sakroiliakálních kloubů a páteře.

Kvalita života a tělesné funkce

Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantně vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího stavu s týdnem 12 v porovnání s placebem. Během otevřené fáze prodloužené studie bylo udrženo zlepšení kvality života a tělesných funkcí do týdne 156.

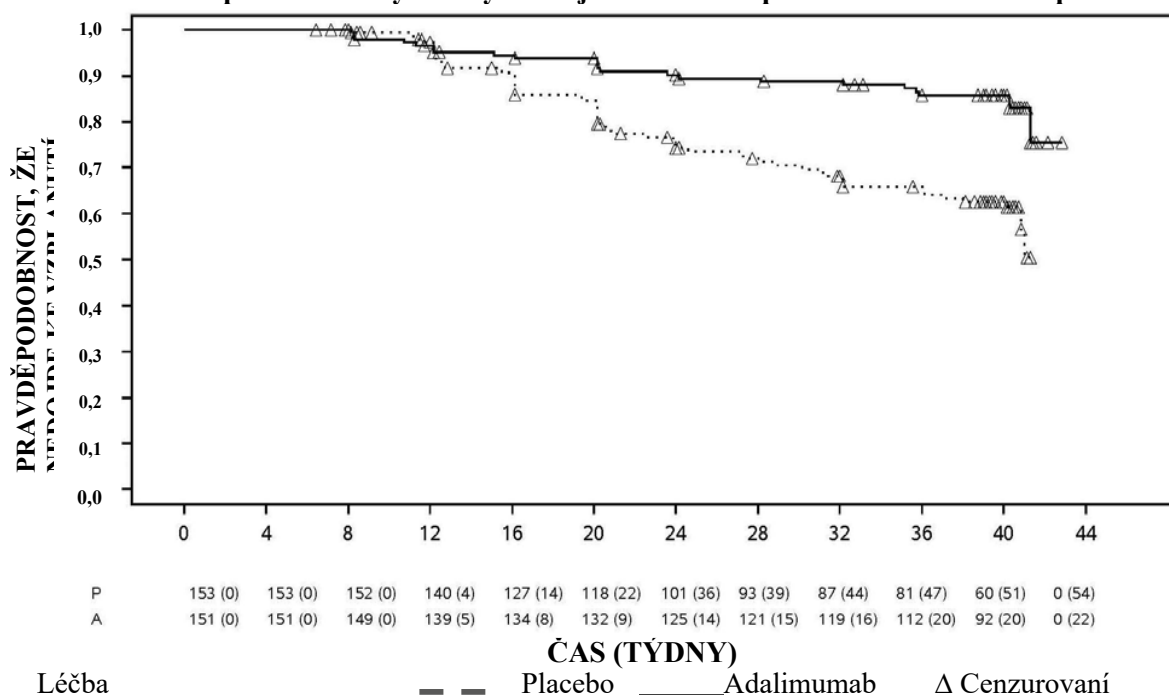
Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů.

Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dosáhli trvalé remise po dobu nejméně 12 týdnů ($n = 305$) ($ASDAS < 1,3$ v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden ($n = 152$), nebo na placebo ($n = 153$) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Vzplanutí bylo definováno jako $ASDAS \geq 2,1$ při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojitě zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do vzplanutí ve studii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet s rizikem (vzplanutí)); A = adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby adalimumabem 65 pacientů, z nichž 37 (56,9 %) se dostalo znovu do remise (ASDAS < 1,3) po 12 týdnech opětovného zahájení otevřené léčby.

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni adalimumabem, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 14).

Tabulka 14. Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

Dvojitě zaslepená odpověď v týdnu 68	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS ^a částečná remise	26,8 %	42,1 %**
ASDAS ^c neaktivní onemocnění	33,3 %	57,2 %***
Částečné vzplanutí ^d	64,1 %	40,8 %***

^a ASAS = Assessments in SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS $\geq 1,3$, ale < 2,1 při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$ a $< 0,01$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl hodnocen u pacientů se střední a vysokou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích PsA I a II. Ve studii PsA I, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50 % užívalo methotrexát. Ve studii PsA II, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD. V průběhu dokončování obou studií bylo 383 pacientů zahrnuto do otevřeného prodloužení studie, kdy užívali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet hodnocených pacientů nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu u pacientů s ankylozující spondylitidou podobné psoriatické artropatii.

Tabulka 15. Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)

	Studie PsA I		Studie PsA II	
Odpověď	Placebo n = 162	Adalimumab n = 151	Placebo n = 49	Adalimumab n = 51
ACR 20				
Týden 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týden 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týden 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Týden 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

* $p < 0,05$ pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem nebo bez něj. ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené prodloužené fázi studie po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly hodnoceny ve studii s psoriatickou artritidou. Radiografie rukou, zápěstí a chodidel byly provedeny ve výchozím bodě a v týdnu 24 v průběhu dvojité zaslepeného období, kdy pacienti užívali buď adalimumab nebo placebo, a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a užívali adalimumab. Bylo použito modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS), které zahrnovalo distální interfalangeální klouby (tedy nikoli identické s TSS, které bylo použito u revmatoidní artritidy).

Léčba adalimumabem snížila, v porovnání s léčbou placebem, rychlost progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s $0,0 \pm 1,9$; ($< 0,001$) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy oproti výchozímu stavu do týdne 48 ($n = 102$), léčených adalimumabem, 84 % nadále nevykazovalo radiografickou progresi v průběhu 144 týdnů léčby. Pacienti léčení adalimumabem vykazovali statisticky signifikantní zlepšení fyzických funkcí hodnocených jako HAQ a Short Term Health Survey (SF 36) ve srovnání s placebem v týdnu 24. Zlepšení fyzických funkcí pokračovalo v průběhu otevřené prodloužené fáze studie až do týdne 136.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojité zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na ruku a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojité zaslepené studii (psoriatická studie III).

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A užívali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre Physician's Global Assessment (PGA) se pohybovalo od „středně těžkého“ (53 % sledovaných subjektů) po „těžké“ (41 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti používali placebo a MTX v úvodní dávce 7,5 mg, která se následně zvyšovala až do týdne 12 do maximální dávky 25 mg, nebo používali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následované dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce) po dobu 16 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o porovnání adalimumabu a MTX po této 16týdenní léčbě. Pacientům, kteří užívali MTX a kteří dosáhli odpovědi PASI ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

Pacienti, kteří se účastnili celé fáze 2 a fáze 3 psoriatických studií, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, v níž byl adalimumab podáván minimálně po dobu dalších 108 týdnů.

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 16 a 17).

Tabulka 16. Studie Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabulka 17. Studie Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c,d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a,b}

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. methotrexát

^c $p < 0,01$, adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$, adalimumab vs. methotrexát

V psoriatické studii I došlo u 28 % pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 a byli re-randomizováni na placebo v týdnu 33, ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ (PASI skóre po týdnu 33 a v týdnu 52 nebo před ním, které vyústilo v odpověď PASI < 50 vzhledem k výchozímu stavu s minimálně 6bodovým vzestupem PASI skóre vzhledem k týdnu 33), v porovnání s 5 % těch, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem, $p < 0,001$. Z pacientů, u kterých došlo ke „ztrátě adekvátní odpovědi“ po re-randomizaci na placebo a kteří byli zařazeni do otevřené prodloužené fáze studie, došlo u 38 % pacientů (25 z 66) k opětovnému návratu odpovědi PASI 75 po 12 týdnech léčby a u 55 % pacientů (36 z 66) po 24 týdnech léčby.

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

Celkem 347 na léčbu stabilně odpovídajících pacientů se účastnilo otevřené fáze studie, ve které byl adalimumab vysazen a opětovně nasazen. V průběhu období po vysazení se symptomy psoriázy vrátily po čase zpět s průměrnou dobou návratu (pokles v PGA na „středně těžké“ nebo horší) přibližně 5 měsíců. U žádného z těchto pacientů nedošlo k rebound fenoménu po dobu vysazení léčby. Celkem 76,5 % pacientů (218 z 285), kteří přešli do fáze znovunasazení adalimumabu, mělo po 16 týdnech léčby PGA „čistý“ nebo „minimální“, bez ohledu na to, zda se u nich v průběhu období, kdy byl lék vysazen, objevil relaps (u 69,1 % [123 z 178] se objevil relaps a 88,8 % [95 ze 107] bylo

v tomto období bez relapsu). V průběhu doby po znovunasazení léčby byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako v období před vysazením léčby.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

V otevřené prodloužené studii u pacientů, u nichž byla z důvodu odpovědi PASI pod 50 % dávka zvýšena ze 40 mg každý druhý týden na 40 mg týdně, dosáhlo opětovného návratu odpovědi PASI 75 celkem 26,4 % pacientů (92 z 349) v týdnu 12 a 37,8 % (132 z 349) v týdnu 24.

Psoriatická studie III (REACH) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čisté“ nebo „téměř čisté“ pro ruce a/nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebo u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 18). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA $\geq$ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a $\geq$ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 18. Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Cílový parametr	Týden 16		Týden 26		Týden 52
	Placebem kontrolovaná Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Placebem kontrolovaná Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 109	Otevřená Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab vs. placebo

U pacientů léčených adalimumabem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení v týdnu 26 ve srovnání s placebem v DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích a v otevřené prodloužené studii u dospělých pacientů se středně

těžkou až těžkou hidradenitis suppurativa (HS), kteří netolerovali, měli kontraindikace nebo nedostatečnou odpověď na nejméně 3 měsíce trvající systémovou léčbu antibiotiky. Pacienti ve studii HS-I a HS-II měli stupeň onemocnění II nebo III podle klasifikace Hurley s nejméně 3 abscesy nebo zánětlivými ložisky.

Studie HS-I (PIONEER I) hodnotila 307 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. Během studie nebyla dovolena současná léčba antibiotiky. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placebo, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. Během fáze A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg každý týden počínaje týdnem 4 do týdne 11. 19,3 % pacientů kontinuálně pokračovalo během studie v perorální antibiotické léčbě. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placebo, dostávali placebo i ve fázi B.

Pacienti, kteří se účastnili studií HS-I a HS-II, byli vhodní k tomu, aby byli zařazeni do otevřené fáze prodloužené studie, ve které byl adalimumab 40 mg podáván jednou týdně. Průměrná expozice v celé populaci užívající adalimumab byla 762 dnů. Ve všech 3 studiích pacienti denně prováděli lokální antiseptické ošetření.

Klinická odpověď

Redukce zánětlivých lézí a prevence zhoršení abscesů a píštělí s výtokem byly posuzovány za použití klinické odpovědi „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR; minimálně 50% snížení v celkovém počtu abscesů a zánětlivých nodulů s nezvýšením počtu abscesů a nezvýšením počtu píštělí s výtokem proti výchozím hodnotám). Snížení bolesti kůže spojené s HS bylo posuzováno za použití číselné škály (Numeric Rating Scale) u pacientů, kteří vstoupili do studie s počáteční bodovou hodnotou 3 nebo větší na 11bodové škále.

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem versus placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 19). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 19. Výsledky účinnosti v týdnu 12, studie HS I a II

	HS studie I		HS studie II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně	Placebo	Adalimumab 40 mg jednou týdně
Klinická odpověď „Hidradenitis Suppurativa Clinical Response“ (HiSCR) ^a	n = 154 40 (26,0 %)	n = 153 64 (41,8 %) *	n = 163 45 (27,6 %)	n = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže ^b	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab versus placebo

^a U všech randomizovaných pacientů.

^b U pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS ≥ 3 , na podkladě číselné škály 0–10; 0 = žádná bolest kůže, 10 = bolest kůže tak velká, jak si jen lze představit.

Léčba adalimumabem 40 mg jednou týdně významně snížila riziko zhoršení abscesů a píštělí s výtokem. Přibližně dvakrát větší část pacientů ve skupině placeba během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

Větší zlepšení v týdnu 12 oproti výchozím hodnotám ve srovnání s placebem bylo demonstrováno v kvalitě života týkající se zdraví a specificky kůže, dle měření Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index DLQI; studie HS-I a HS-II), celkovou spokojeností pacienta s léčbou, dle měření Dotazníku spokojenosti s léčbou (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; studie HS-I a HS-II) a fyzickým zdravím dle měření skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary) SF-36 (studie HS-I).

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 20).

Tabulka 20. Poměr pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení léčby adalimumabem jednou týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

^b U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %. Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

U pacientů, u kterých byla léčba adalimumabem přerušena v týdnu 12 ve studiích HS-I a HS-II, se hodnoty HiSCR 12 týdnů po opětovném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylyclátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léků.

Indukce klinické remise (definovaná jako CDAI < 150) byla hodnocena ve dvou studiích, studii CD I (CLASSIC I) a studii CD II (GAIN). Ve studii CD I bylo 299 pacientů dosud neléčených TNF-antagonisty randomizováno do jedné ze čtyř terapeutických skupin; pacienti užívalí placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

Přetrvávání klinické remise bylo hodnoceno ve studii CD III (CHARM). V nezaslepené fázi studie CD III používalo 854 pacientů dávku 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni do skupin, kdy používali buď 40 mg každý druhý týden, 40 mg každý týden nebo placebo při celkové délce trvání studie 56 týdnů. Pacienti s klinickou odpovědí na léčbu v týdnu 4 (pokles CDAI ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 21.

Tabulka 21. Indukce klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

	Studie CD I: pacienti dosud neléčení infliximabem			Studie CD II: pacienti dříve léčení infliximabem	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
Týden 4					
Klinická remise	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpověď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

U obou úvodních dávkovacích schémat, u 160/80 mg i u 80/40 mg, byly v období do týdne 8 pozorovány podobné počty remisí, nežádoucí účinky byly častěji pozorovány ve skupině se 160/80 mg.

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 22. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

Počet hospitalizací a chirurgických zákroků, spojených s tímto onemocněním, byl v týdnu 56 statisticky signifikantně snížen u pacientů používajících adalimumab v porovnání s placebem.

Tabulka 22. Přetrvávání klinické remise a odpovědi (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden	Adalimumab 40 mg týdně
Týden 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58)**	15 % (11 ze 74)**
Týden 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
Klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3 z 66)	29 % (17 z 58)*	20 % (15 ze 74)**

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab versus placebo

^a u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Z celkového množství pacientů, kteří byli v týdnu 4 bez odpovědi na léčbu, dosáhlo v týdnu 12 odpovědi 43 % pacientů léčených přípravkem Amsparity, ve srovnání s 30 % pacientů, jež dostávali placebo. Tyto výsledky naznačují, že někteří pacienti, kteří nedosáhli odpovědi v týdnu 4, profitují z pokračování udržovací léčby do týdne 12. Léčba pokračující po 12 týdnech nevedla k významně více odpovědím (viz bod 4.2).

117 z 276 pacientů účastnících se studie CD I a 272 ze 777 pacientů účastnících se studií CD II a III pokračovalo v používání adalimumabu po dobu minimálně 3 let v otevřené fázi studie. 88 z těchto 117 a 189 z těchto 272 pacientů dospělo ke klinické remisi. Klinická odpověď (CR-100) přetrvávala u 102 pacientů z těchto 117 a u 233 z těchto 272 pacientů.

Kvalita života

Ve studiích CD I a CD II bylo v týdnu 4 u pacientů randomizovaných do skupin používajících adalimumab v dávce 80/40 mg a 160/80 mg dosaženo, ve srovnání s placebem, úplného skóre ve specifickém, na chorobu zaměřeném dotazníku IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire), u studie CD III v týdnech 26 a 56 byly tyto výsledky rovněž pozorovány ve skupině léčené adalimumabem, v porovnání se skupinou léčenou placebem.

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů dávku 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden a 246 pacientů dostávalo placebo. U klinických výsledků byla hodnocena indukce remise v týdnu 8 a přetrvávání remise do týdne 52.

Pacienti, u nichž byla léčba zahájena dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosáhli klinické remise v týdnu 8 v signifikantně vyšším procentu v porovnání s placebem, a to jak ve studii UC-I, kde remise dosáhlo 18 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem ($p = 0,031$), tak ve studii UC-II, kde remise dosáhlo 17 % pacientů léčených adalimumabem versus 9 % pacientů léčených placebem ($p = 0,019$). U 21 ze 41 subjektů (51 %), jimž byl ve studii UC-II podáván adalimumab a které dosáhly remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 23.

Tabulka 23. Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden
Týden 52	n = 246	n = 248
Klinická odpověď	18 %	30 %*
Klinická remise	9 %	17 %*
Slizniční hojení	15 %	25 %*
Remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 %	13 %*
Týden 8 a 52	(n = 140)	(n = 150)
Udržení odpovědi	12 %	24 %**
Udržení remise	4 %	8 %*
Udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 .

Klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1.

* $p < 0,05$ párové porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

** $p < 0,001$ párové porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy

Z pacientů, u kterých existovala odpověď v týdnu 8, došlo u 47 % k odpovědi, 29 % bylo v remisi, u 41 % došlo ke slizničnímu hojení a 20 % bylo v remisi bez steroidů ≥ 90 dnů v týdnu 52.

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebo a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu byl 0,18 na pacienta a rok vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placebo a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

Studie UV I hodnotila 217 pacientů s aktivní uveitidou přetrvávající i přes léčbu kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 60 mg/den). Všichni pacienti dostávali při vstupu do studie dvoutýdenní standardizovanou dávku prednisonu 60 mg/den. Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 15 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Studie UV II hodnotila 226 pacientů s neaktivní uveitidou vyžadující ke kontrole onemocnění výchozí chronickou terapii kortikosteroidy (perorální prednison v dávce 10 až 35 mg/den). Tato dávka se pak podle závazného harmonogramu snižovala, přičemž do týdne 19 byly kortikosteroidy zcela vysazeny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a nejlepším korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili účast ve studiích UV I a UV II, byli vhodní pro zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení s původně plánovaným trváním 78 týdnů. Pacientům bylo povoleno pokračovat s hodnoceným léčivem déle než 78 týdnů, až do doby, kdy měli k adalimumabu přístup.

Klinická odpověď

Výsledky z obou studií prokázaly statisticky významné snížení rizika selhání léčby u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s pacienty dostávajícími placebo (viz tabulka 24). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2).

Tabulka 24. Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza Léčba	n	Selhání n (%)	Střední doba do selhání (měsíce)	HR^a	CI 95 % pro HR^a	P hodnota^b
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

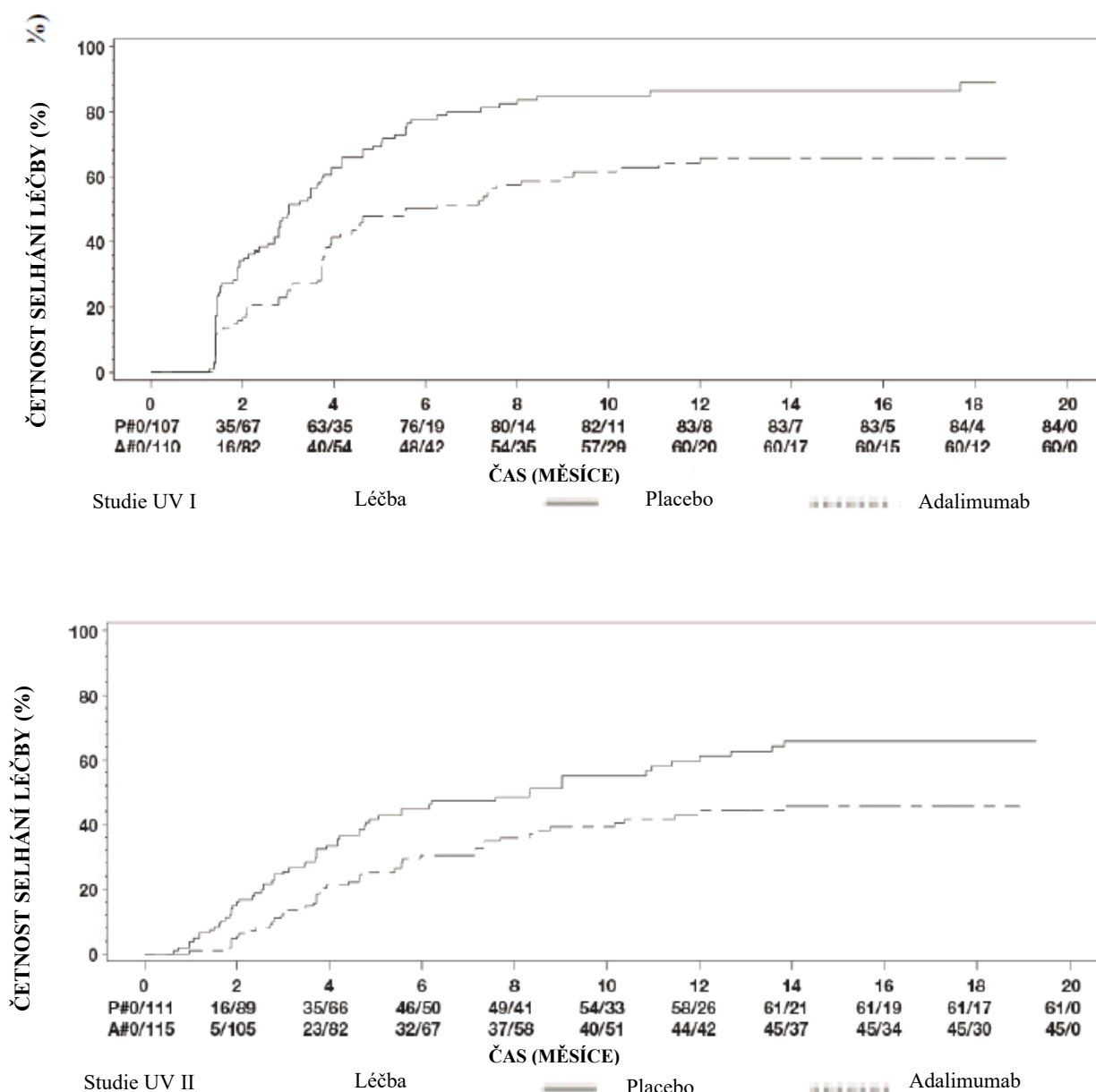
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných, než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

^a HR adalimumabu vs. placebo z regrese poměrných rizik faktorem, jako je léčba.

^b 2stranná hodnota P z log rank testu.

^c NE = nehodnotitelný. K příhodě došlo u méně než poloviny rizikových subjektů.

Obrázek 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 nebo později (studie UV II)



Poznámka: P# = placebo (počet příhod/počet v riziku); A# = adalimumab (počet příhod/počet v riziku)

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v porovnání s placebem u každého důvodu selhání terapie. Ve studii UV II byly pozorovány statisticky významné rozdíly jen u zrakové ostrosti, ostatní komponenty selhání léčby byly numericky rozdílné ve prospěch adalimumabu.

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu porušení protokolu nebo výskytu sekundárních komplikací diabetické retinopatie, v důsledku operace katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů pokračovalo 269 hodnotitelných pacientů (74 %) v otevřené léčbě adalimumabem do 78. týdne. Na základě sledování pozorovaných dat bylo 216 (80,43 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) při současně podávané dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidovém stavu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení o < 5 písmen) u 88,4 % očí v týdnu 78. Údaje po 78. týdnu byly s těmito výsledky

konzistentní, ale počet pacientů byl nižší. Z pacientů, kteří předčasně ukončili studii, ji 18 % ukončilo z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vytvořit protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou studiích (pJIA I a pJIA II) u dětí s aktivní polyartikulární nebo polyartikulárním průběhem juvenilní idiopatické artritidy, které trpěly různými typy výskytu JIA (nejčastěji revmatoidní faktor negativní nebo pozitivní polyartritida a rozšířená oligoartritida).

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen alespoň dva týdny před zahájením léčby hodnoceným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách NSAID a/nebo prednisonu ($\leq 0,2$ mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu jednou za dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie je znázorněna v tabulce 25.

Tabulka 25. Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL LI fáze

Skupina dle věku	Počet pacientů ve výchozím stavu n (%)	Minimální, střední a maximální dávka
4 až 7 let	31 (18,1)	10, 20 a 25 mg
8 až 12 let	71 (41,5)	20, 25 a 40 mg
13 až 17 let	69 (40,4)	25, 40 a 40 mg

Pacienti, kteří vykazovali v týdnu 16 odpověď v pediatrickém (Ped) ACR 30, byli vhodní k randomizaci do dvojité zaslepené (DB) fáze, kdy dostávali buď adalimumab v dávce 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg, či placebo každý druhý týden po dobu dalších 32 týdnů nebo do doby vzplanutí onemocnění. Kritéria vzplanutí byla definována jako zhoršení o ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem u ≥ 3 ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost ≥ 2 aktivních kloubů

a zlepšení o > 30 % u ne více než 1 z 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze.

Tabulka 26. Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáze				
OL-LI 16 týdnů				
Odpovědi Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výsledky účinnosti				
Dvojitě zaslepených 32 týdnů	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutí onemocnění na konci 32 týdnů ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

^a Odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), byly odpovědi pediatrického ACR v OLE fázi udržovány na hodnotách 30/50/70/90 po dobu až šesti let u těch pacientů, jež byli léčeni adalimumabem po celou dobu studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

Celkově byly odpovědi obecně lepší a u menšího množství pacientů došlo k vývinu protilátek, pokud byli léčeni kombinací adalimumabu a MTX ve srovnání s monoterapií adalimumabem. Uvážíme-li tyto výsledky, doporučuje se, aby byl adalimumab používán v kombinaci s MTX, a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není užiti MTX vhodné (viz bod 4.2).

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu nejméně 24 týdnů. V průběhu studie užívala většina subjektů současně methotrexát a u menšího množství případů bylo hlášeno užívání kortikosteroidů nebo NSAID.

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi PedACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí PedACR 50/70/90 v týdnu 12 byl 90,3 % / 61,3 % / 38,7 % a poměr subjektů s touto odpovědí v týdnu 24 byl 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Mezi pacienty, kteří dosáhli odpovědi PedACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď PedACR 30 u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii u 46 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 17 let) se středně těžkou entezopatickou artritidou. Pacienti byli randomizováni do skupiny dostávající buď 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojitě zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m² BSA adalimumabu do maximální dávky 40 mg každý druhý týden subkutánně až po dobu

do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením -62,6 % (střední procentuální změna -88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s -11,6 % (střední procentuální změna -50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 114 pediatrických pacientů ve věku od 4 let s těžkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou jako PGA $\geq$ 4 nebo $>$ 20 % BSA nebo $>$ 10 % BSA s velmi tenkými lézemi nebo PASI $\geq$ 20 nebo $\geq$ 10 s klinicky relevantním postižením obličeje, genitálií nebo rukou/chodidel), kteří neadekvátně reagovali na lokální terapii a helioterapii nebo fototerapii.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týden (do maximální dávky 20 mg) nebo methotrexát 0,1–0,4 mg/kg týdně (do maximální dávky 25 mg). V týdnu 16 dosáhlo pozitivní odpovědi týkající se účinnosti více pacientů randomizovaných do skupiny používající adalimumab v dávce 0,8 mg/kg (např. PASI 75) než pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny používající 0,4 mg/kg každý druhý týden nebo methotrexát.

Tabulka 27. Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexát

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojité zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

V otevřené fázi studie byly odpovědi PASI 75 a PGA čisté nebo minimální udrženy až po dobu dalších 52 týdnů s žádnými novými bezpečnostními nálezy.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem u dospívajících pacientů s HS. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti indukční a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30 . Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

Všechny subjekty dostaly v otevřené fázi úvodní dávku v závislosti na jejich výchozí tělesné hmotnosti: 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 u subjektů ≥ 40 kg a 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2 u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1 : 1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 28.

Tabulka 28. Režim udržovací dávky

Hmotnost pacienta	Snížená dávka	Standardní dávka
< 40 kg	10 mg každý druhý týden	20 mg každý druhý týden
≥ 40 kg	20 mg každý druhý týden	40 mg každý druhý týden

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10 .

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 29. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 30.

Tabulka 29. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – PCDAI klinická remise a odpověď

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n = 93	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n = 95	P hodnota*
Týden 26			
Klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
Týden 52			
Klinická remise	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

Tabulka 30. Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou – vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů	n = 33	n = 38	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n = 60	n = 57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n = 15	n = 21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující

Bylo pozorováno statisticky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu a rychlosti růstu v týdnu 26 a 52 v porovnání s výchozím stavem.

Statisticky a klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně IMPACT III) v porovnání s výchozím stavem bylo také pozorováno v obou terapeutických skupinách.

Sto pacientů (n = 100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně hodnocenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. Přibližně u 16 % pacientů ve studii selhala dřívější anti-TNF léčba. Pacienti, kteří dostávali kortikosteroidy při zařazení do studie, mohli po týdnu 4 svoji léčbu kortikosteroidy snižovat.

V indukčním období studie bylo randomizováno 77 pacientů v poměru 3 : 2 k podávání dvojité zaslepené léčby adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2; nebo indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávkou 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2. Obě skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6. Po změně designu studie dostalo zbývajících 16 pacientů zařazených do indukčního období nezaslepenou léčbu adalimumabem v indukční dávce 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávce 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2.

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď dle částečného Mayo skóre (PMS; definováno jako snížení PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem), randomizováno rovnoměrně k dvojité zaslepené udržovací léčbě adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k podávání placeba, ale nebyli zahrnuti do konfirmační analýzy účinnosti.

Vzplanutí onemocnění bylo definováno jako zvýšení PMS nejméně o 3 body (u pacientů s PMS 0 až 2 v týdnu 8), nejméně o 2 body (u pacientů s PMS 3 až 4 v týdnu 8) nebo alespoň o 1 bod (u pacientů s PMS 5 až 6 v týdnu 8).

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí onemocnění v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni k opětovnému podávání indukční dávky 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo k dávce 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) a poté pokračovali v léčbě příslušným udržovacím dávkovacím režimem.

Výsledky hodnocení účinnosti

Společnými primárními cílovými parametry studie byla klinická remise podle PMS (definovaná jako $PMS \leq 2$ a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31: Klinická remise podle PMS v týdnu 8

	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávku 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

Poznámka 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6

Poznámka 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr

V týdnu 52 byly u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg), hodnoceny klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnání s výchozím stavem) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice (definované jako endoskopické Mayo podskóre ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8 (tabulka 32).

Tabulka 32: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)

	Adalimumab^a Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^b Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí podle PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8 ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně

^c U pacientů, kteří souběžně užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

Poznámka: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako snížení PUCAI o ≥ 20 bodů v porovnání s výchozím stavem) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI < 10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

Tabulka 33: Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab^a Maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n = 30	Adalimumab^{b,c} Maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1 n = 47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab^d Maximálně 40 mg jednou za dva týdny n = 31	Adalimumab^e Maximálně 40 mg jednou týdně n = 31
Klinická remise podle PUCAI u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI u pacientů s odpovědí podle PMS v týdnu 8	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávka 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^c Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a dávku 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2

^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně

Poznámka 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6

Poznámka 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry

Poznámka 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

Z pacientů léčených adalimumabem, kteří během udržovacího období podstoupili opětovnou indukční léčbu, dosáhli 2/6 (33 %) klinické odpovědi podle FMS v týdnu 52.

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení skóre IMPACT III a skóre pracovní produktivity a aktivity postižení (WPAI) podle hodnocení pečovatele.

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu v porovnání s výchozím stavem a u subjektů s vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) jednou týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

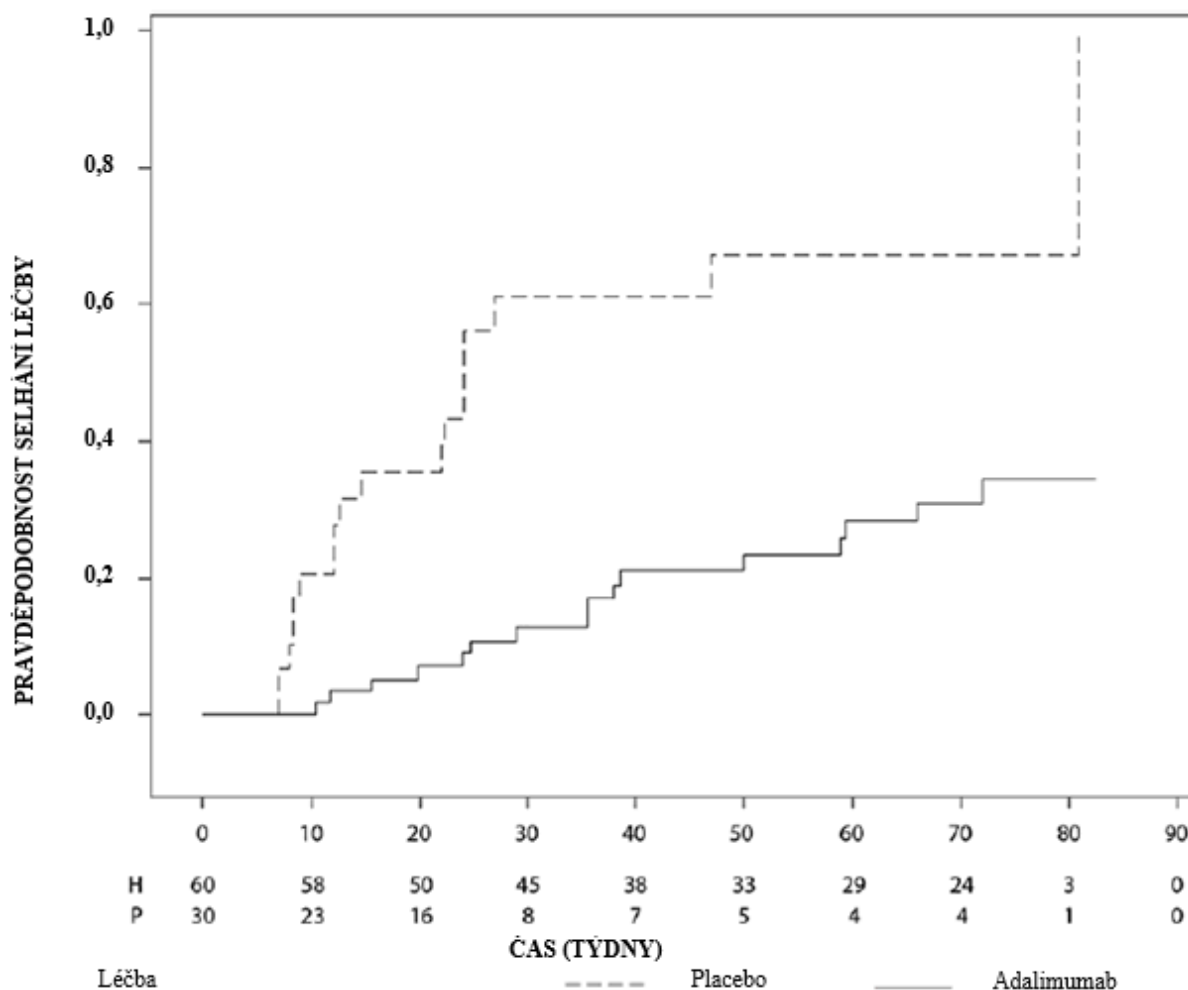
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo nebo 20 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost < 30 kg) nebo 40 mg adalimumabu (pokud měli tělesnou hmotnost $\geq$ 30 kg) každý druhý týden v kombinaci se svou úvodní dávkou methotrexátu.

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené použití souběžné léčby a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 3, $P < 0,0001$ z log rank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



Poznámka: P = placebo (počet v riziku); H = adalimumab (počet v riziku).

f

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou se pohybovala v rozmezí 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5 µg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 µg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v séru v ustáleném stavu (hodnoty měřené od 20. do 48. týdne) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při současném podávání methotrexátu.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu, a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24 mg/m² (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné (±SD) nejnížší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnížší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

Po podání dávky 0,8 mg/kg (maximální dávka 40 mg) subkutánně každý druhý týden pediatrickým pacientům s chronickou ložiskovou psoriázou byla průměrná nejnížší ± SD koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu přibližně 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 mg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnížší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 mg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 40 mg jednou týdně.

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u adolescentů s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

Při použití úvodní dávky 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 40 mg adalimumabu v týdnu 2, bylo u pacientů s Crohnovou chorobou během indukční fáze léčby dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 5,5 µg/ml. Při úvodní dávce 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, došlo v průběhu indukční fáze léčby k dosažení nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 12 µg/ml. U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří dostávali udržovací dávku adalimumabu 40 mg každý druhý týden, byly pozorovány průměrné nejnížší ustálené hladiny přibližně 7 µg/ml.

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné nejnížší (±SD) sérové koncentrace adalimumabu, kterých dosáhli pacienti v týdnu 4, byly 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacientů ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacientů < 40 kg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší (±SD) koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na

jednou týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, byly dosaženy nejnižší koncentrace adalimumabu přibližně 12 μ g/ml během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 μ g/ml byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Po subkutánním podání dávky 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny na základě tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům s ulcerózní kolitidou byla průměrná nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml v týdnu 52. U pacientů, kteří dostávali 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden, byla průměrná ($\pm$ SD) nejnižší sérová koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml v týdnu 52.

U dospělých pacientů s uveitidou, jimž byla podána úvodní dávka 80 mg adalimumabu v týdnu 0, následovaná dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týden počínaje týdnem 1, byly zjištěny střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 μ g/ml.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití úvodní dávky u dětí ve věku < 6 let. Předpokládané expozice ukazují, že bez methotrexátu může úvodní dávka vést k počátečnímu zvýšení systémové expozice.

Populační farmakokinetické a farmakokineticko/farmakodynamické modelování a simulace předpověděly srovnatelné expozice a účinnost adalimumabu u pacientů léčených dávkou 80 mg jednou za dva týdny při srovnání s dávkou 40 mg jednou týdně (včetně dospělých pacientů s RA, HS, UC, CD nebo psoriázou, dospívajících pacientů s HS a pediatrických pacientů ≥ 40 kg s CD a UC).

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 μ g/ml (95% CI: 1–6 μ g/ml).

Vztah expozice-odpověď mezi koncentrací adalimumabu a účinností u pediatrických pacientů se závažnou chronickou ložiskovou psoriázou byl stanoven pro PASI 75 a PGA jasný nebo minimální, v uvedeném pořadí. PASI 75 a PGA jasný nebo minimální se zvyšoval se zvyšujícími se koncentracemi adalimumabu s podobnou zjevnou EC50 přibližně 4,5 μ g/ml (95% CI 0,4–47,6 a 1,9–10,5, v uvedeném pořadí).

Eliminace

Populační farmakokinetické analýzy s údaji od více než 1 300 pacientů s RA zjistily trend směrem k vyšší zdánlivé clearance adalimumabu s rostoucí tělesnou váhou. Po úpravě váhových rozdílů, pohlaví a věku byl zřejmý minimální efekt na clearance adalimumabu. Koncentrace volného adalimumabu v séru (nevázaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) byly nižší u pacientů s detekovanými protilátkami proti adalimumabu.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii u opic makaka jávského (*Macaca fascicularis*), kterým byly podávány dávky adalimumabu 0, 30 a 100 mg/kg (917 opic ve skupině) sledující embryofetální toxicitu a perinatální vývoj, nebyl zjištěn žádný faktor naznačující poškození plodů. Ani studie karcinogenity, ani standardní hodnocení toxického vlivu na fertilitu a studie postnatální toxicity s adalimumabem nebyly prováděny, protože neexistuje vhodný model pro protilátky s omezenou zkříženou reaktivitou na TNF hlodavců a na rozvoj neutralizačních protilátek u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sacharóza
Dihydrát dinatrium-edetátu
L-methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Amsparity mohou být uchovávány při teplotě do maximálně 30 °C po dobu až 30 dní. Injekční stříkačka nebo pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 30 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití (injekční stříkačka ze skla třídy I), která dále obsahuje píst (bromobutylová pryž), jehlu a kryt jehly (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka (0,8 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem, každá předplněná injekční stříkačka je zabalena v blistru.
- 2 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem, každá předplněná injekční stříkačka je zabalena v blistru.
- 4 předplněné injekční stříkačky (0,8 ml sterilního roztoku) se 4 tampóny napuštěnými alkoholem, každá předplněná injekční stříkačka je zabalena v blistru.
- 6 předplněných injekčních stříkaček (0,8 ml sterilního roztoku) se 6 tampóny napuštěnými alkoholem, každá předplněná injekční stříkačka je zabalena v blistru.

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru na jedno použití, určeném pro použití pacientem, uvnitř kterého se nachází předplněná injekční stříkačka. Stříkačka uvnitř pera je vyrobena ze skla třídy I a dále obsahuje píst (bromobutylová pryž) a jehlu a kryt jehly (termoplastický elastomer).

Balení:

- 1 předplněné pero (0,8 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 2 předplněná pera (0,8 ml sterilního roztoku) se 2 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 4 předplněná pera (0,8 ml sterilního roztoku) se 4 tampóny napuštěnými alkoholem.
- 6 předplněných per (0,8 ml sterilního roztoku) se 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
USA

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

nebo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Vytištěná příbalová informace léčivého přípravku musí obsahovat název a adresu výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Informační kartička (pro dospělého i dětského pacienta) obsahuje následující důležité části:

- infekce, včetně tuberkulózy
- rakovina
- problémy nervového systému
- očkování

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Pro pediatrické použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Amsparity 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

Pouze k jednorázovému použití.

Pro pediatrické použití

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Amsparity 20 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Obsahuje 2 krabičky, každá z nich k jednorázovému injekčnímu podání.

Každá krabička obsahuje:

- 1 injekční lahvička
- 1 sterilní injekční stříkačka
- 1 sterilní jehla
- 1 sterilní adaptér k lahvičce
- 2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pro pediatrické použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml injekční lahvička obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 injekční lahvička
1 sterilní injekční stříkačka
1 sterilní jehla
1 sterilní adaptér k lahvičce
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

Pro pediatrické použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněné injekční stříkačky

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněné injekční stříkačky

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných injekčních stříkaček

6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Amsparity 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

Pouze k jednorázovému použití.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Amsparity 40 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero

2 tampóny napuštěné alkoholem

2 předplněná pera

2 tampóny napuštěné alkoholem

4 předplněná pera

4 tampóny napuštěné alkoholem

6 předplněných per

6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Amsparity 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Amsparity 40 mg injekce
adalimumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

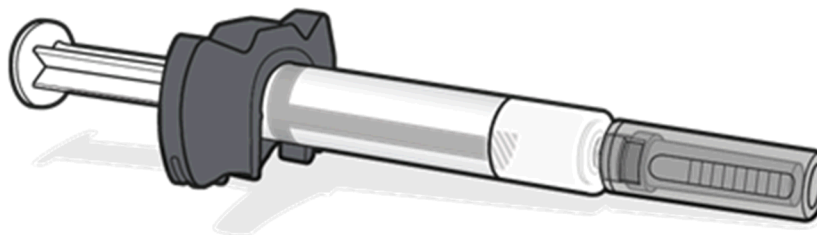
40 mg/0,8 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumab



Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš dětský lékař Vám rovněž vydá Kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) než začnete přípravek Amsparity dítěti podávat a během léčby přípravkem Amsparity. Mějte tuto Kartu pacienta vždy při sobě nebo u Vašeho dítěte.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to Vašemu dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Amsparity používat
3. Jak se přípravek Amsparity používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amsparity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá

Přípravek Amsparity obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obranný) systém organismu Vašeho dítěte.

Přípravek Amsparity je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida,
- entezopatická artritida u dětí,
- ložisková psoriáza u dětí,
- Crohnova choroba u dětí,
- uveitida u dětí.

Léčivá látka v přípravku Amsparity, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je další bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obranném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních

uvedených výše. Navázáním na TNF α blokuje přípravek Amsparity jeho působení a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objevují v dětství.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Entezopatická artritida u dětí

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů v místě, kde se šlacha upíná na kost.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě entezopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Ložisková psoriáza u dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, červenými, odlupujícími se vyvýšenými ložisky na kůži, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drobení, ztlustění a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Crohnova choroba u dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže Vaše dítě trpí Crohnovou chorobou, bude nejprve dostávat jiné léky. Pokud u Vašeho dítěte tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak bude mu ke snížení známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Amsparity.

Uveitida u dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Amsparity tento zánět snižuje.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě dětí a dospívajících od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Zpočátku může Vaše dítě dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu ke snížení známek a příznaků jeho onemocnění podán přípravek Amsparity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Amsparity používat

Nepoužívejte přípravek Amsparity

- jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně aktivní tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo oportunních infekcí (neobvyklé infekce související s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste Vašeho dětského lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) Vašeho dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amsparity se poradte s Vaším dětským lékařem nebo lékárníkem.

Je důležité, abyste Vy a Váš dětský lékař zaznamenali název a číslo šarže léků Vašeho dítěte.

Alergické reakce

- Jestliže má Vaše dítě alergické reakce s příznaky, jako jsou pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte mu další injekci přípravku Amsparity a kontaktujte ihned lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bérkový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Amsparity na Vašeho dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte Vašeho dětského lékaře.
- Při léčbě přípravkem Amsparity může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či jiné oportunní infekce (způsobené infekčními mikroorganismy, které obvykle nezpůsobují onemocnění) a sepse (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako jsou horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš dětský lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Amsparity Váš dětský lékař Vaše dítě vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u něj nevyskytly. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Karty pacienta.
- Je velmi důležité, abyste informoval(a) Vašeho dětského lékaře v případě, že Vaše dítě mělo tuberkulózu nebo bylo v těsném kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Jestliže Vaše dítě má aktivní tuberkulózu, přípravek Amsparity nepoužívejte.

- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že Vaše dítě bylo na tuberkulózu preventivně přeléčeno.
- Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (například přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned Vašemu dětskému lékaři.

Cestování/opakované infekce

- Informujte Vašeho dětského lékaře, pokud Vaše dítě pobývalo nebo cestovalo do oblastí, ve kterých se často vyskytují plísnové infekce, jako jsou histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte Vašeho dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Vy i Váš dětský lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Amsparity. Je důležité, abyste oznámil(a) lékaři, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky infekce, jako je horečka, poranění, cítí se unavené nebo má problémy se zuby.

Hepatitida B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to Vašemu dětskému lékaři. Váš dětský lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Přípravek Amsparity může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, které jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte Vašeho dětského lékaře, že je léčeno přípravkem Amsparity. Váš dětský lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Amsparity.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže má Vaše dítě demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza) nebo se u něj demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Amsparity. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho dětského lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Některé očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů, které vyvolávají infekce, a nemají se během léčby přípravkem Amsparity podávat. Domluvte se s Vaším dětským lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby dětské pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Amsparity. Pokud Vaše dcera přípravek Amsparity dostávala během těhotenství, může být její dítě k takovým infekcím náchylnější po dobu přibližně pěti měsíců poté, co dostala poslední dávku přípravku Amsparity v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámil(a) dětskému lékaři své dcery a jiným zdravotnickým pracovníkům, že jí byl přípravek Amsparity v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) Vašemu dětskému lékaři, že se u Vašeho dítěte vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhávání a je léčeno přípravkem Amsparity, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat Vašeho dětského lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají dítěti zastavit krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s Vaším dětským lékařem. Váš dětský lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF α byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (rakovina postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Amsparity, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte Vašemu dětskému lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Amsparity.
- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti s poraněnou kůží nebo pokud dosavadní známky či oblasti poškození změní vzhled, sdělte to Vašemu dětskému lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF α blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě má CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si s Vaším dětským lékařem promluvit, je-li pro Vaše dítě léčba blokátorem TNF α vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Amsparity k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako jsou trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte Vašeho dětského lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Amsparity

Informujte Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek Amsparity lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Přípravek Amsparity nesmí Vaše dítě z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu nebo jiných antagonistů TNF s anakinrou nebo abataceptem se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku infekcí,

včetně závažných infekcí a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké otázky, zeptejte se Vašeho dětského lékaře.

Těhotenství a kojení

Vaše dcera má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s jejím lékařem o užívání tohoto přípravku.

Přípravek Amsparity má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Amsparity lze během kojení podávat.

Jestliže Vaše dcera dostává přípravek Amsparity během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informoval(a) dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte své dcery, že dcera během těhotenství používala přípravek Amsparity. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Amsparity může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit pocit točení hlavy (závrat) a poruchy vidění.

Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,4 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě má jakékoli alergie.

Přípravek Amsparity obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,4 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Amsparity používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s Vaším dětským lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Doporučené dávky přípravku Amsparity u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Váš dětský lékař může předepsat jinou sílu přípravku Amsparity, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánně).

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Nepoužitelné
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Nepoužitelné

Entezopatická artritida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Nepoužitelné
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Nepoužitelné

Ložisková psoriáza u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka	Nepoužitelné
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg	První dávka 20 mg následovaná o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka	Nepoužitelné

Crohnova choroba u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, Váš dětský lékař může předepsat první dávku 160 mg následovanou 80 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš dětský lékař může dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, Váš dětský lékař může předepsat první	Váš dětský lékař může četnost dávkování zvýšit na 20 mg jednou týdně.

Crohnova choroba u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
	dávku 80 mg následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	

Uveitida u dětí		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Váš dětský lékař může dítěti předepsat úvodní dávku 40 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 20 mg jednou za dva týdny. Přípravek Amsparity je doporučen pro použití
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš dětský lékař může dítěti předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Amsparity je doporučen pro použití

Způsob a cesta podání

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (podkožní injekcí).

Podrobné pokyny k podání přípravku Amsparity a návod k použití jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Amsparity, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně dítěti aplikoval(a) přípravek Amsparity častěji, než jste měl(a), kontaktujte Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlíte mu, že Vaše dítě dostalo větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Amsparity

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci přípravku Amsparity, máte mu ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté svému dítěti podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže Vaše dítě přestalo používat přípravek Amsparity

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Amsparity přerušit, musíte konzultovat s Vaším dětským lékařem. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Amsparity.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou.

Oznamte lékaři dítěte co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků:

- známky a příznaky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy či kašel;
- příznaky nervových potíží, jako jsou brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky kožních nádorů, jako jsou otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako jsou přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Známky a příznaky popsané výše mohou odpovídat nežádoucím účinkům uvedeným níže, které byly pozorovány při podávání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů nebo kloubů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako jsou brnění, svědění nebo znecitlivění;

- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční infekce;
- záněty očního víčka a otoky oka;
- pocit točení hlavy;
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- hematom (tuhý otok s krevní sraženinou);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (hromadění tekutiny v těle, v důsledku čehož začne postižená tkáň otékat);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní (neobvyklé) infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfomy) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poranění nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;

- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (hromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, pocit brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střev (protržení střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidou B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující onemocnění s příznaky podobnými chřipce a puchýřnatou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí);
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amsparity uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/blistru/krabičce za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Amsparity při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při pokojové teplotě, stříkačka **musí být použita do 30 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékaře dítěte nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amsparity obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Amsparity obsahuje sodík“).

Jak přípravek Amsparity v předplněné injekční stříkačce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amsparity 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pro použití u dětí je dodáván jako sterilní roztok 20 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,4 ml roztoku.

Přípravek Amsparity v předplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý roztok adalimumabu.

Přípravek Amsparity v předplněné injekční stříkačce je k dispozici v balení, které obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Přípravek Amsparity je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

nebo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Amsparity 20 mg
(adalimumab)

Předplněná injekční stříkačka s jednou dávkou, k podkožní injekci

Tuto příbalovou informaci si uschovejte. V tomto návodu naleznete podrobný postup přípravy a podání injekce.

Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Amsparity uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Amsparity uchovávejte v původní krabici až do použití, aby byl přípravek chráněn před přímým slunečním světlem.

Pokud je to nutné, např. během cestování s Vaším dítětem, můžete předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Amsparity uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C po dobu až 30 dnů.

Přípravek Amsparity, pomůcky pro injekci a veškeré další léky uchovávejte mimo dosah dětí.

Přípravek Amsparity pro injekci se dodává v předplněné injekční stříkačce na jedno použití, která obsahuje jednu dávku léku.

Neaplikujte injekci s přípravkem Amsparity svému dítěti dříve, než si přečtete návod k použití a porozumíte mu. Pokud Váš dětský lékař, zdravotní sestra nebo lékárník usoudí, že můžete injekce s přípravkem Amsparity podávat svému dítěti doma, měl(a) byste být vyškolen(a), jak správně připravit a aplikovat přípravek Amsparity.

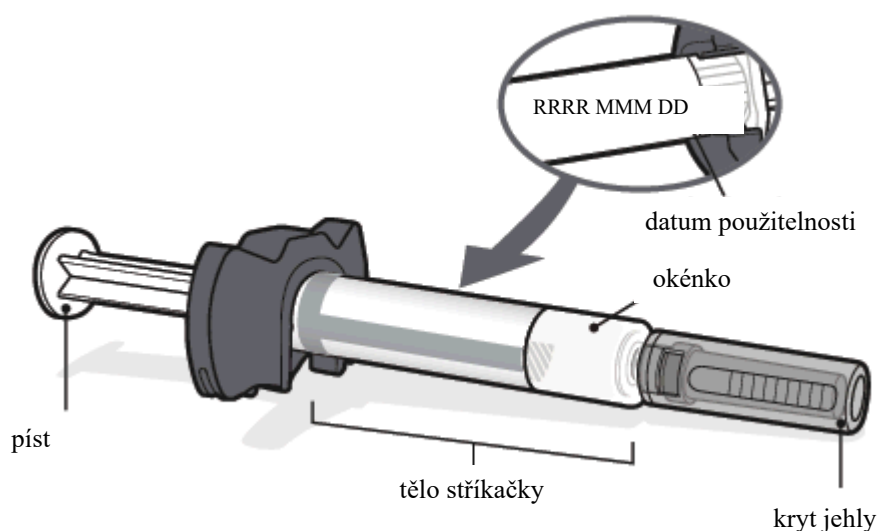
Je také důležité, obrátit se na lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a ujistit se, že chápete pokyny k dávkování přípravku Amsparity. Abyste si lépe zapamatoval(a), kdy dávku aplikovat, můžete si to dopředu označit v kalendáři. Máte-li jakékoliv otázky ohledně správného podávání přípravku Amsparity, obraťte se na Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Po řádném vyškolení, si může injekci s přípravkem Amsparity podávat samo dítě, nebo mu ji může aplikovat jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel.

1. Potřebné materiály

- Pro každou injekci přípravku Amsparity budete potřebovat níže uvedené materiály. Materiály položte na čistý a rovný povrch.
 - 1 předplněná injekční stříkačka s přípravkem Amsparity v blistru, v krabici
 - 1 tampón s alkoholem, v krabici
 - 1 bavlněný tampón nebo gáza (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)
 - Vhodná odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)

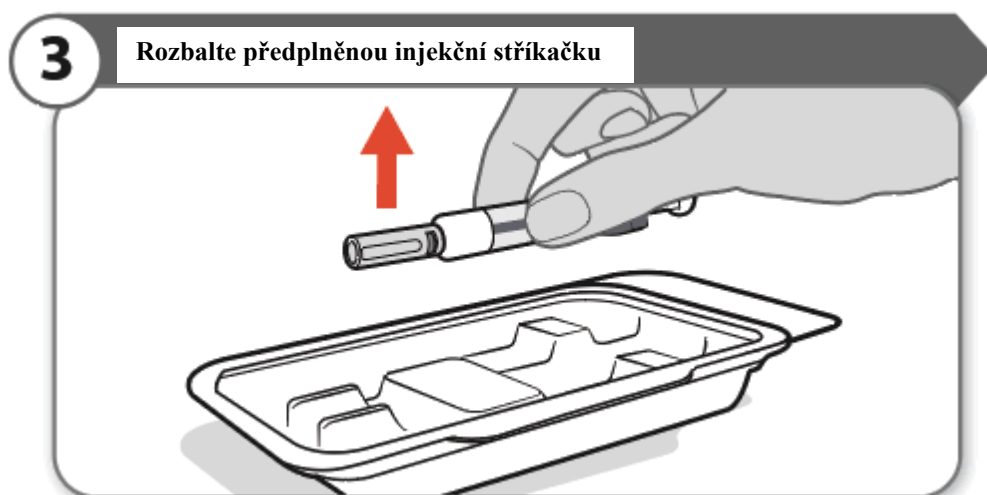
Důležité: máte-li jakékoliv dotazy ohledně předplněných injekcí s přípravkem Amsparity nebo léku, obraťte se na Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.



2. Příprava

- Krabičku s přípravkem Amsparity vyjměte z chladničky.
- Otevřete krabičku a vyjměte blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku.
- Zkontrolujte krabičku a blistr; **nepoužívejte přípravek**, jestliže:
 - uplynulo datum použitelnosti,
 - přípravek byl zamrazen nebo rozmrazen,
 - přípravek upadl na zem, i když nejeví známky poškození
 - přípravek byl mimo chladničku déle než 30 dní,
 - přípravek jeví známky poškození,
 - pečete na nové krabičce jsou porušené.
- Pokud platí cokoli z výše uvedeného, zlikvidujte předplněnou stříkačku stejným způsobem jako stříkačku použitou. Budete potřebovat novou předplněnou stříkačku k podání injekce Vašemu dítěti.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a zcela je osušte.

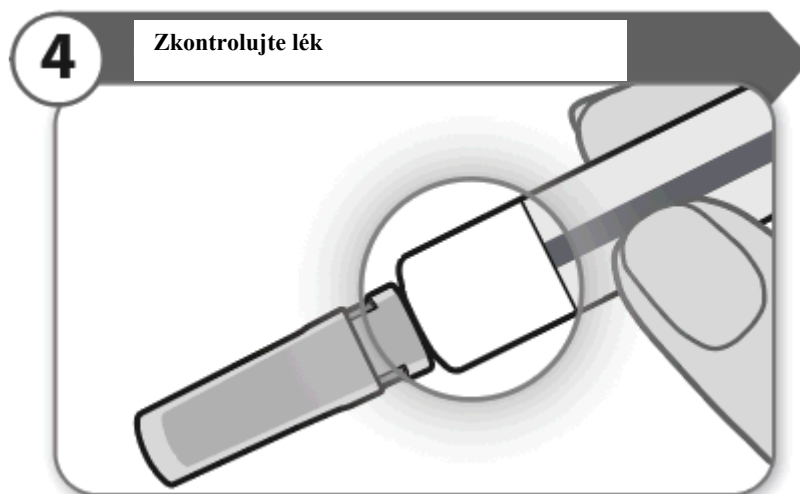
Máte-li jakékoli otázky ohledně léku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.



- Sloupněte krycí papír z blistru.
- Vyjměte z blistru 1 předplněnou injekční stříkačku a vraťte krabičku se všemi nepoužitými předplněnými injekčními stříkačkami zpět do chladničky.

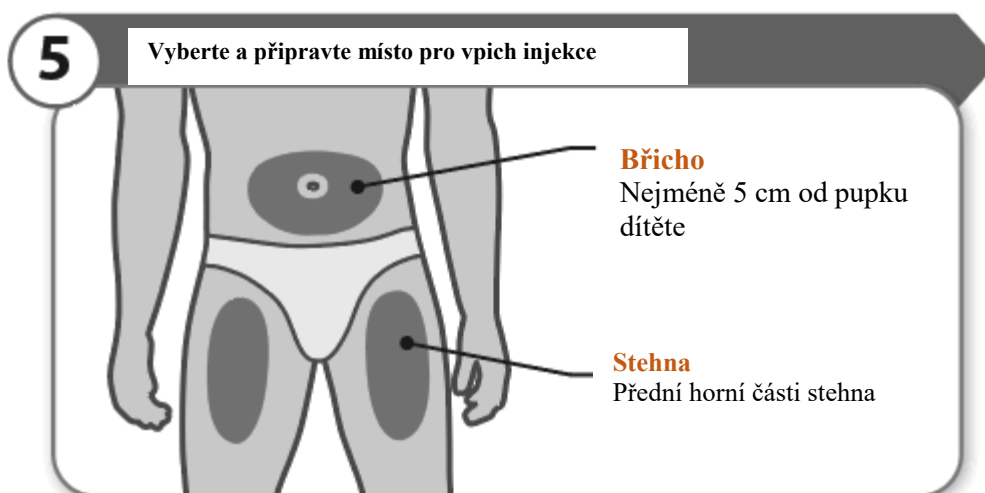
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud jeví známky poškození.
- Předplněná stříkačka může být použita hned po vyndání z chladničky.
- Pokud však předplněnou stříkačku ponecháte 15 až 30 minut před podáním dítěti při pokojové teplotě bez přístupu přímého slunečního světla, můžete zmenšit bolest z bodnutí a injekce může být méně nepříjemná.
- **Nesundávejte** kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) podat injekci.

Předplněnou injekční stříkačku držte vždy za tělo stříkačky, abyste ji nepoškodil(a).



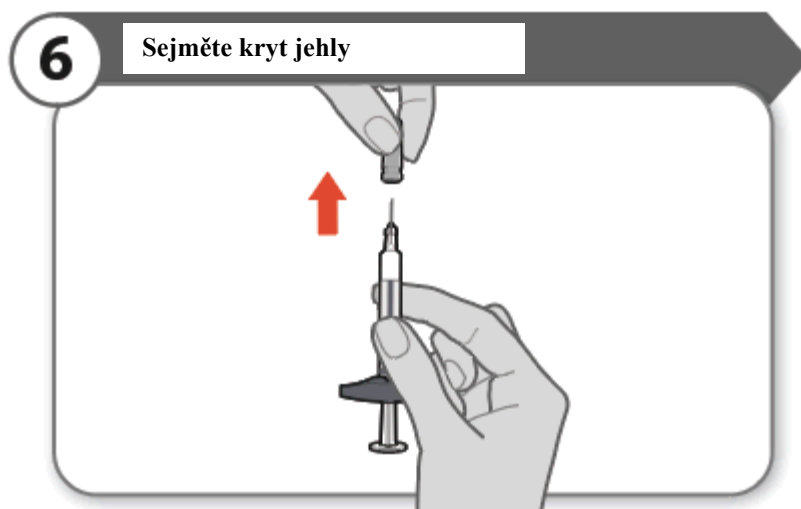
- V okénku pečlivě zkontrolujte vzhled léku.
- Mírně nakloňte předplněnou stříkačku tam a zpět, abyste zkontroloval(a) lék.
- S předplněnou stříkačkou **netřepajte**, mohlo by to vést ke znehodnocení léku.
- Ujistěte se, že lék v předplněné injekční stříkačce je čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý a neobsahuje žádné vločky či částice. Výskyt jedné nebo více vzduchových bublin v okénku je normální. **Nesnažte se** bubliny odstranit.

Máte-li jakékoli otázky ohledně léku, zeptejte se Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.



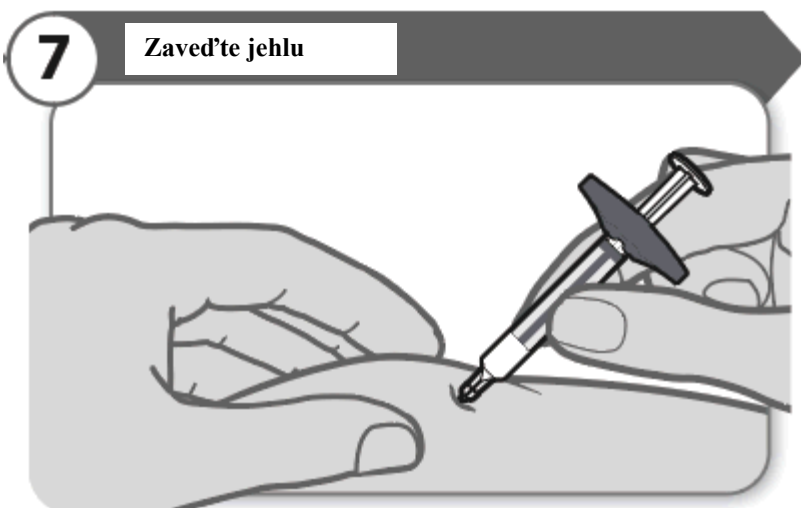
- Vždy, když podáváte svému dítěti injekci zvolte pro aplikaci jiné místo.

- **Neaplikujte** injekci do kostnatých částí těla ani do oblastí, které jsou pohmožděné, zarudlé, bolestivé (citlivé) nebo kde je kůže tvrdá. Nepodávejte injekci ani do míst, kde jsou jizvy či strie.
 - Pokud má dítě lupénku, nepodávejte injekci do vyvýšených, ztlustělých, zarudlých ani šupinatých kožních ložisek.
- Injekci **nevpichujte** dítěti přes oděv.
- Otřete místo vpichu tampónem s alkoholem.
- Nechte místo vpichu uschnout.

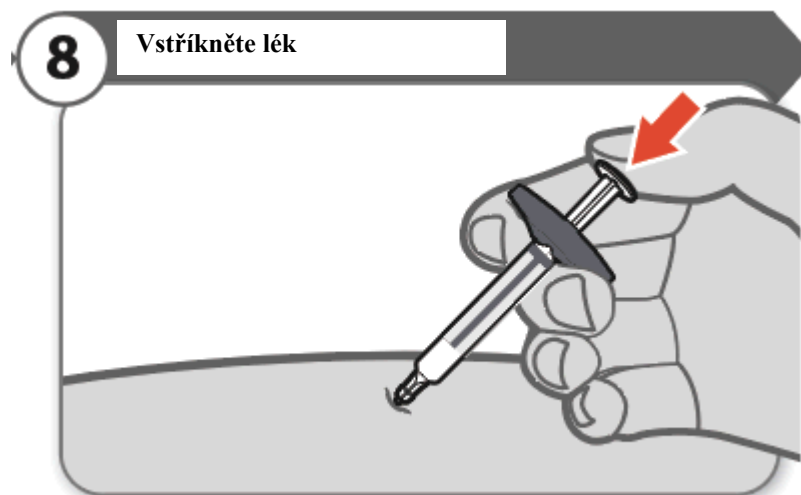


- Předplněnou injekční stříkačku držte za tělo stříkačky. Až budete připraven(a) na podání injekce, opatrně a přímým tahem směrem od těla stáhněte kryt jehly.
- Je normální, že po odstranění krytu jehly se na hrotu jehly objeví několik kapek léku.
- Kryt jehly vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.

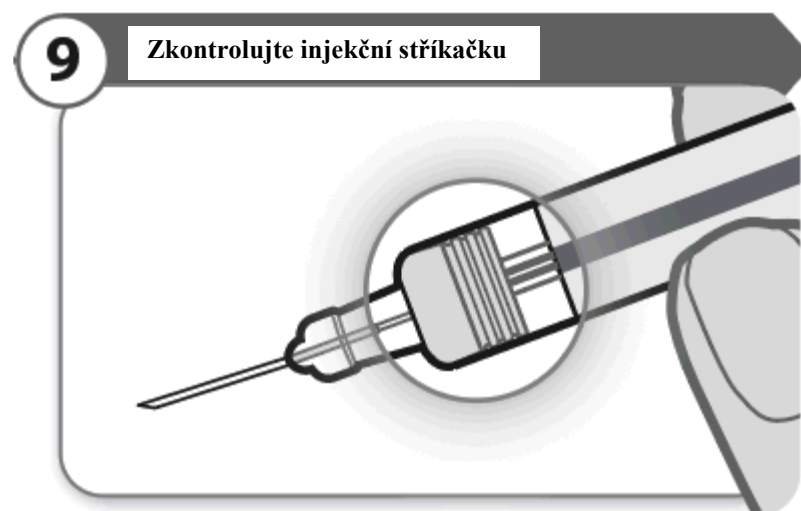
Poznámka: S předplněnou injekční stříkačkou zacházejte opatrně, abyste se neporantil(a) o jehlu.



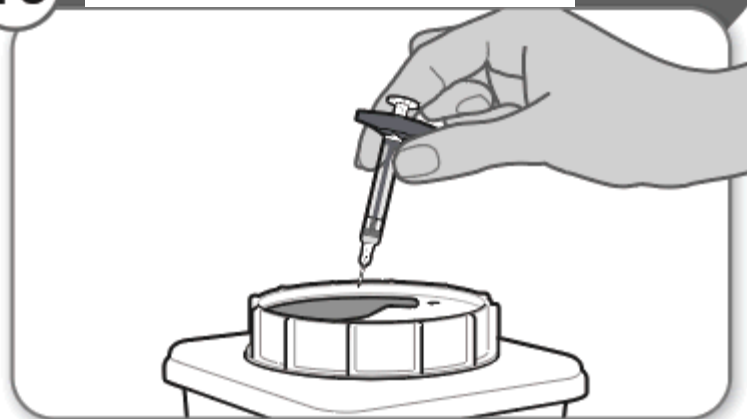
- Jemně stiskněte kůži na očištěném místě pro vpich injekce a vytvořte kožní řasu.
 - Zaved'te celou jehlu do kůže pod úhlem 45 stupňů, viz obrázek.
 - Po zavedení jehly uvolněte stisk kůže.
- Důležité:** Nevpichujte jehlu do kůže dítěte opakovaně. Pokud již jehla byla vpíchnuta do kůže a vy si rozmyslíte, kam chcete injekci podat, budete muset použít novou předplněnou stříkačku.



- Pomalu a stálým tlakem stlačte píst zcela dolů, dokud nebude tělo stříkačky úplně prázdné. Trvá obvykle 2 až 5 vteřin, než se dávka podá.
Poznámka: Doporučuje se ponechat předplněnou injekční stříkačku v kůži dalších 5 sekund po úplném stlačení pístu.
- Vytáhněte jehlu z kůže pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).



- Zkontrolujte, že jste podal(a) veškerý lék z předplněné injekční stříkačky.
- **Jehlu nikdy znovu nezavádějte.**
- **Na jehlu nikdy znovu nenasazujte kryt.**
Poznámka: Pokud není šedivá zarážka ve znázorněné poloze, je možné, že jste nepodal(a) všechnen lék. Ihned kontaktujte Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

10**Zlikvidujte použitou injekční stříkačku**

- Injekční stříkačku ihned zlikvidujte podle pokynů Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka a podle místních zdravotních a bezpečnostních předpisů.

11**Po injekci**

- Pečlivě zkontrolujte u dítěte místo vpichu. Pokud zpozorujete krev, pomocí čistého vatového tampónu nebo gázy tlačte lehce několik sekund na místo vpichu.
 - **Netřete** místo vpichu.
- Poznámka:** Veškeré nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v chladničce v původní krabici.

Viz druhá strana:

Příbalová informace: informace pro pacienta

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekční roztok adalimumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš dětský lékař Vám rovněž vydá Kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) než začnete přípravek Amsparity dítěti podávat a během léčby přípravkem Amsparity. Mějte tuto Kartu pacienta vždy při sobě nebo u Vašeho dítěte.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to Vašemu dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Amsparity používat
3. Jak se přípravek Amsparity používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amsparity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá

Přípravek Amsparity obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obránný) systém organismu Vašeho dítěte.

Přípravek Amsparity je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida,
- entezopatická artritida u dětí,
- ložisková psoriáza u dětí,
- hidradenitis suppurativa u dospívajících,
- Crohnova choroba u dětí,
- ulcerózní kolitida u dětí,
- uveitida u dětí.

Léčivá látka v přípravku Amsparity, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je další bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α blokuje přípravek Amsparity jeho působení a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objevují v dětství.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Entezopatická artritida u dětí

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů v místě, kde se šlacha upíná na kost.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě entezopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Ložisková psoriáza u dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, červenými, odlupujícími se vyvýšenými ložisky na kůži, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drolení, ztlustění a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba UV zářením nefungovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy označovaná jako acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé onemocnění kůže. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), z kterých může vytékat hnis. Postihuje nejčastěji specifické oblasti kůže, jako jsou místa pod prsy, podpažní jamky, vnitřní strana stehů, třísla a hýždě. Na postižených plochách se mohou tvořit jizvy.

Přípravek Amsparity se používá pro léčbu hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 let. Přípravek Amsparity může snižovat počet uzlů a abscesů a bolest, která často souvisí s onemocněním. Nejprve můžete dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám podán přípravek Amsparity.

Crohnova choroba u dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Jestliže Vaše dítě trpí Crohnovou chorobou, bude nejprve dostávat jiné léky. Pokud u Vašeho dítěte tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak bude mu ke snížení známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Amsparity.

Ulcerózní kolitida u dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek Amsparity se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu ke snížení známek a příznaků jeho onemocnění podán přípravek Amsparity.

Uveitida u dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkované čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Amsparity tento zánět snižuje.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě dětí a dospívajících od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Zpočátku může Vaše dítě dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu ke snížení známek a příznaků jeho onemocnění podán přípravek Amsparity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Amsparity používat

Nepoužívejte přípravek Amsparity

- jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně aktivní tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo oportunních infekcí (neobvyklé infekce související s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste Vašeho dětského lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) Vašeho dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amsparity se poraďte s Vaším dětským lékařem nebo lékárníkem.

Je důležité, abyste Vy a Váš dětský lékař zaznamenali název a číslo šarže léků Vašeho dítěte.

Alergické reakce

- Jestliže má Vaše dítě alergické reakce s příznaky, jako jsou pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte mu další injekci přípravku Amsparity a kontaktujte ihned lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Amsparity na Vašeho dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte Vašeho dětského lékaře.
- Při léčbě přípravkem Amsparity může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě poškozenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či jiné oportunní infekce (způsobené infekčními mikroorganismy, které obvykle nezpůsobují onemocnění) a sepse (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako jsou horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš dětský lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Amsparity Váš dětský lékař Vaše dítě vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u něj nevyskytly. To znamená, že u Vašeho dítěte podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení a výsledky těchto vyšetření zaznamená do Karty pacienta.
- Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózu, je velmi důležité, abyste to řekl(a) lékaři. Jestliže Vaše dítě má aktivní tuberkulózu, přípravek Amsparity nepoužívejte.
- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že Vaše dítě bylo na tuberkulózu preventivně přeléčeno.
- Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (například přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned Vašemu dětskému lékaři.

Cestování/opakované infekce

- Informujte Vašeho dětského lékaře, pokud Vaše dítě pobývalo nebo cestovalo do oblastí, kde se endemicky vyskytují plísňové infekce, jako jsou histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte Vašeho dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Vy i Váš dětský lékař Vašeho dítěte byste měli věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Amsparity. Je důležité, abyste oznámil(a) lékaři, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranilo se, cítí se unavené nebo má problémy se zuby.

Hepatitida B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to jeho lékaři. Lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Přípravek Amsparity může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, které jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologický zákrok

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte Vašeho dětského lékaře, že je léčeno přípravkem Amsparity. Váš dětský lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Amsparity.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže má Vaše dítě demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Amsparity. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho dětského lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Některé očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů, které vyvolávají infekce, a nemají se během léčby přípravkem Amsparity podávat. Domluvte se s Vaším dětským lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Amsparity. Pokud Vaše dcera přípravek Amsparity dostávala během těhotenství, může být její dítě k takovým infekcím náchylnější po dobu přibližně pěti měsíců poté, co dostala poslední dávku přípravku Amsparity v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámil(a) dětskému lékaři své dcery a jiným zdravotnickým pracovníkům, že jí byl přípravek Amsparity v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) Vašemu dětskému lékaři, že se u Vašeho dítěte vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje mírné srdeční selhávání a je léčeno přípravkem Amsparity, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat Vašeho dětského lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají dítěti zastavit krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s Vaším dětským lékařem. Váš dětský lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF α byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (rakovina postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Amsparity, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte Vašemu dětskému lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Amsparity.
- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti s poraněnou kůží nebo pokud dosavadní známky či oblasti poškození změní vzhled, informujte o tom Vašeho dětského lékaře.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF α blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si s Vaším dětským lékařem promluvit, je-li pro něj léčba blokátorem TNF α vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Amsparity k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako jsou trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte Vašeho dětského lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Amsparity

Informujte Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Přípravek Amsparity lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Přípravek Amsparity nesmí Vaše dítě z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu nebo jiných antagonistů TNF s anakinrou nebo abataceptem se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku infekcí, včetně závažných infekcí a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím Vašeho dětského lékaře.

Těhotenství a kojení

Vaše dcera má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná, nebo plánuje otěhotnět, poraďte se s jejím lékařem o užívání tohoto přípravku.

Přípravek Amsparity má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Amsparity lze během kojení podávat.

Jestliže Vaše dcera dostává přípravek Amsparity během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informoval(a) dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte své dcery, že dcera během těhotenství používala přípravek Amsparity. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Amsparity může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v jedné injekční jednorázové lahvičce o objemu 0,8 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě má jakékoli alergie.

Přípravek Amsparity obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Amsparity používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s Vaším dětským lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem. Váš dětský lékař může předepsat jinou sílu přípravku Amsparity, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánně).

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 6 let s hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Váš dětský lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Váš dětský lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny. Jestliže tato dávka není dostatečně účinná, může Váš dětský lékař dávkování zvýšit na 40 mg každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Děti a dospívající od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny k podání injekce přípravku Amsparity jsou uvedeny v „Návodu k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Amsparity, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně dítěti aplikoval(a) větší množství roztoku přípravku Amsparity nebo jste aplikoval(a) přípravek Amsparity častěji, kontaktujte Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že Vaše dítě dostalo větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste použil(a) méně přípravku Amsparity, než jste měl(a)

Pokud jste nechtěně dítěti aplikoval(a) menší množství roztoku přípravku Amsparity nebo pokud jste dítěti aplikoval(a) přípravek Amsparity méně často, kontaktujte Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že Vaše dítě dostalo menší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku nebo injekční lahvičku, a to i když je prázdná.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Amsparity

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci přípravku Amsparity, máte mu ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté svému dítěti podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže Vaše dítě přestalo používat přípravek Amsparity

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Amsparity přerušit, musí být konzultováno s Vaším dětským lékařem. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se Vašeho dětského lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Amsparity.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou.

Oznamte lékaři dítěte co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy či kašel;
- příznaky nervových potíží, jako jsou brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky kožních nádorů, jako jsou otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako jsou přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Známky a příznaky popsané výše mohou odpovídat nežádoucím účinkům uvedeným níže, které byly pozorovány při podávání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolesti svalů nebo kloubů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako jsou brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční infekce;
- záněty očního víčka a otoky oka;
- pocit točení hlavy;
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- hematom (tuhý otok s krevní sraženinou);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;

- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (hromadění tekutiny v těle, v důsledku čehož začne postižená tkáň otékat);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní (neobvyklé) infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfomy) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poranění nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (hromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocety, pocit brnění v pažích a horní části těla);

- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střev (protržení střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidou B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující onemocnění s příznaky podobnými chřipce a puchýřnatou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí);
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátek v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amsparity uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabici za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například při cestování), je možno uchovávat jednotlivé injekční lahvičky přípravku Amsparity při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při pokojové teplotě, injekční lahvička **musí být použita do 30 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste injekční lahvičku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékaře dítěte nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amsparity obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Amsparity obsahuje sodík“).

Jak přípravek Amsparity v injekční lahvičce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amsparity 40 mg injekční roztok v injekční lahvičce je k dispozici jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Přípravek Amsparity v injekční lahvičce je skleněná injekční lahvička, která obsahuje čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý roztok adalimumabu. Jedno balení obsahuje 2 krabičky, z nichž každá obsahuje 1 injekční lahvičku, 1 prázdnou sterilní injekční stříkačku, 1 jehlu, 1 adaptér k lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Přípravek Amsparity je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

nebo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Návod pro přípravu a podávání injekce přípravku Amsparity:

V následujících pokynech je vysvětleno, jak máte podat injekci přípravku Amsparity. Prosíme, přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte.

Nepodávejte injekci s přípravkem Amsparity svému dítěti dříve, než si přečtete návod k použití a porozumíte mu. Pokud Váš dětský lékař, zdravotní sestra nebo lékárník usoudí, že můžete injekce s přípravkem Amsparity podávat svému dítěti doma, měl(a) byste být vyškolen(a), jak správně připravit a aplikovat přípravek Amsparity.

Je rovněž důležité hovořit s Vaším dětským lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem a ujistit se, že rozumíte, jak přípravek Amsparity dávkovat. Abyste si pamatoval(a), kdy podat přípravek Amsparity, můžete si to dopředu označit v kalendáři. Pokud máte jakékoliv otázky ke správnému podávání přípravku Amsparity, obraťte se na Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

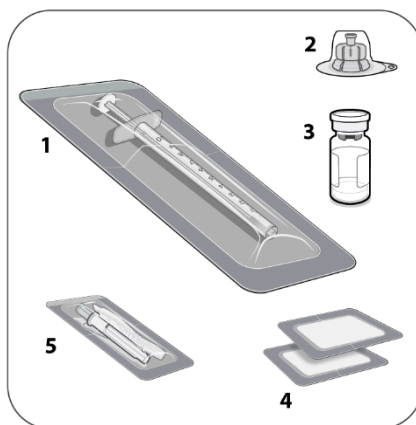
Po řádném vyškolení si může dítě injekci podat samo nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo přítel.

Provádění následujících kroků jiným způsobem, než je popsáno, může způsobit kontaminaci, která může vést k infikování Vašeho dítěte.

Injekce se nesmí smíchat s jiným lékem v téže injekční stříkačce nebo lahvičce.

1) Příprava

- Ujistěte se, že znáte správné množství (objem) potřebné k podání. Pokud množství neznáte, **IHNED PŘESTAŇTE** a požádejte Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o další instrukce.
- Budete potřebovat speciální nádobu na odpad, jako např. kontejner na ostré předměty, nebo postupujte podle instrukcí lékaře dítěte, zdravotní sestry nebo lékárníka. Kontejner umístěte na pracovní plochu.
- Pečlivě si umyjte ruce.
- Z balení vyjměte krabičku, obsahující jednu injekční stříkačku, jeden adaptér k lahvičce, jednu injekční lahvičku, dva tampóny napuštěné alkoholem a jednu injekční jehlu. Pokud se v balení nachází další krabička, uložte ji ihned zpět do chladničky.
- Podívejte se na datum použitelnosti na krabičce, kterou se chystáte použít. **NEPOUŽÍVEJTE** žádný z předmětů po datu, které je uvedeno na krabičce.
- Na čistý povrch si připravte následující pomůcky, zatím je **NEVYJÍMEJTE** z jednotlivých obalů.
 - jedna 1ml injekční stříkačka (1)
 - jeden adaptér k lahvičce (2)
 - jedna injekční lahvička k použití u dětí, obsahující přípravek Amsparity k injekčnímu podání (3)
 - dva tampóny s alkoholem (4)
 - jedna injekční jehla (5)

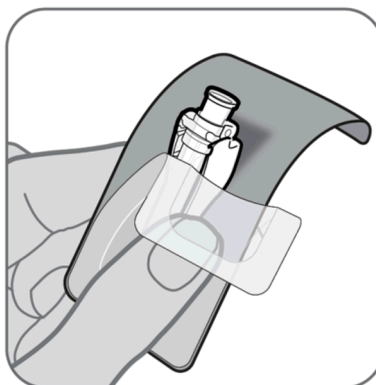


Přípravek Amsparity je čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý roztok a neobsahuje žádné vločky či částice. **NEPOUŽÍVEJTE** roztok, pokud jsou v něm vločky či částice.

2) Příprava dávky přípravku Amsparity pro injekci

Obecné upozornění: **NEVYHAZUJTE** nic z odpadního materiálu, dokud s podáním injekce neskončíte.

- Připravte injekční jehlu tak, že částečně odloupnete její obal na konci, který je blíže žluté spojce stříkačky. Odtrhněte obal jen natolik, abyste odhalil(a) žlutou spojku stříkačky. Balení odložte tak, aby průhledná strana obalu směřovala vzhůru.

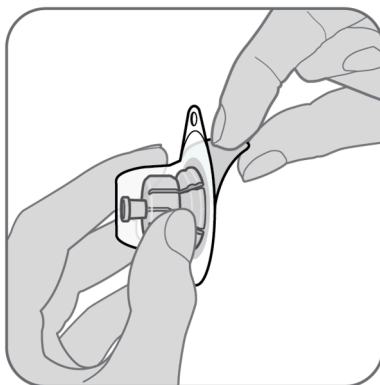


- Odstraňte plastický kryt z lahvičky, abyste odkryl(a) zátku lahvičky.

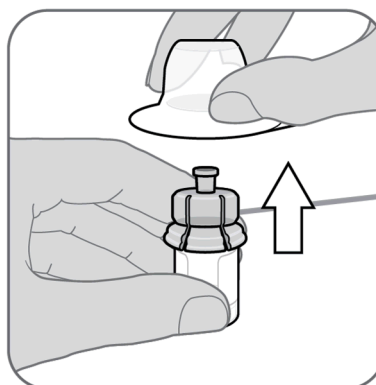
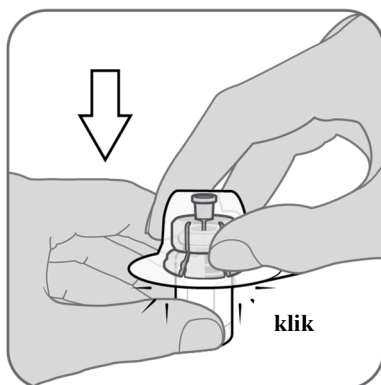


- Použijte jeden z tampónů napuštěných alkoholem k otření zátky lahvičky. **NEDOTÝKEJTE** se zátky po jejím otření tampónem.

- Odlopněte krycí fólii na balení adaptéru k lahvičce, ale nevyjímajte adaptér ven z balení.



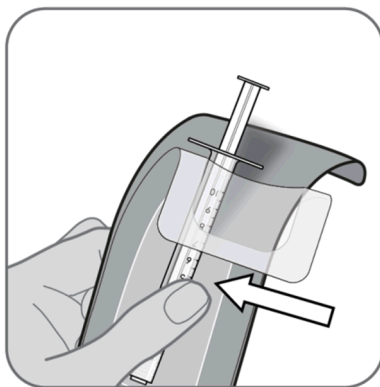
- Uchopte injekční lahvičku tak, aby její zátka směřovala vzhůru.
- Adaptér k lahvičce, stále ještě ponechaný v průhledném obalu, uchopte a připevněte jej na zátku injekční lahvičky zatlačením směrem dolů, dokud adaptér nezapadne na místo.
- Jakmile se ujistíte, že je adaptér pevně připojen k injekční lahvičce, sejměte z něj plastický obal.
- Injekční lahvičku s adaptérem opatrně odložte zpět na čistou pracovní plochu. Dejte pozor, aby se lahvička nepřevrhla. **NEDOTÝKEJTE** se adaptéru na lahvičce.



- Připravte si injekční stříkačku tak, že částečně odloupnete její obal na konci, který je blíže bílému pístu.
- Odrhněte obal jen natolik, abyste odhalil(a) bílý píst, ale nevyjímajte stříkačku z obalu.
- Držte stříkačku stále v obalu a **POMALU** vytáhněte bílý píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku (například, pokud je předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte píst po rysku 0,6 ml). **NIKDY** nevytahujte píst nad rysku, označující 0,9 ml, bez ohledu na předepsanou dávku.
- Předepsaný objem nastavíte v pozdějším kroku.
- **NEVYTAHUJTE** píst ven ze stříkačky.

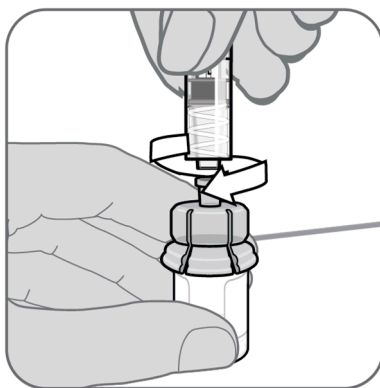
POZNÁMKA:

Pokud jste vytáhl(a) celý píst ze stříkačky, stříkačku znehodnoťte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Amsparity, aby Vám zajistil náhradu. **NEZKOUŠEJTE** vrátit píst zpět do stříkačky.

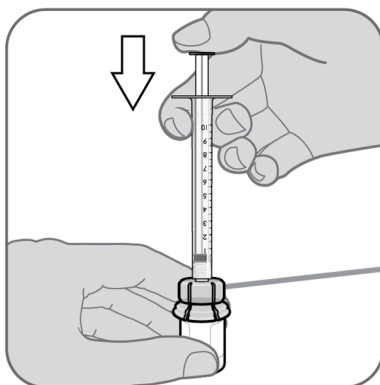


Dávka + 0,1 ml

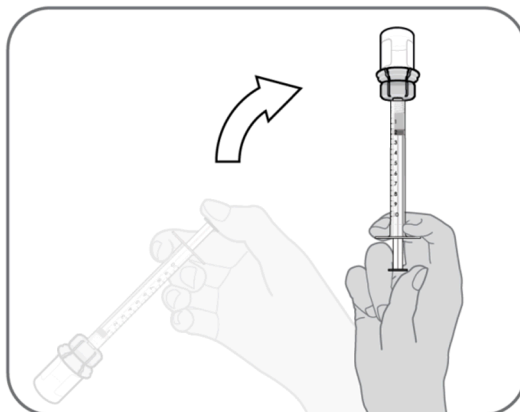
- **NEPOUŽÍVEJTE** píst k vyjmutí injekční stříkačky z obalu. Držte injekční stříkačku za oblast s vyznačenými ryskami a vytáhněte ji z obalu. Injekční stříkačku už nyní nikam **NEPOKLÁDEJTE**.
- Jednou rukou pevně chytěte lahvičku za adaptér a druhou rukou zasuňte špičku stříkačky do adaptéru a otáčejte stříkačkou po směru hodinových ručiček, dokud nebudou obě části pevně spojené. **NEUTAHUJTE** příliš silně.



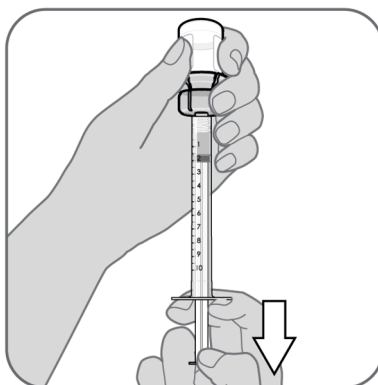
- Zatímco držíte lahvičku, zatlačte píst zpět do stříkačky až úplně na konec. Tento krok je důležitý k odebrání správné dávky.



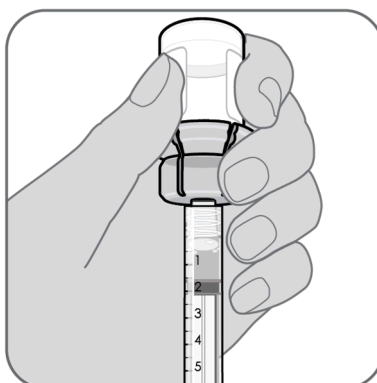
- Stále ještě držte bílý píst a obraťte lahvičku se stříkačkou dnem vzhůru.



- **POMALU** vytáhněte bílý píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku. Toto je důležité k odměření správné dávky. Objem upravíte na předepsanou dávku podle kroku 4, Příprava dávky. Pokud je například předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte bílý píst až k rysce označující 0,6 ml. Můžete pozorovat, jak se roztok léčiva nasává z lahvičky do stříkačky.



- Zatlačte bílý píst zpět do stříkačky až úplně na konec, čímž vytlačíte roztok léčiva zpět do lahvičky. Znovu **POMALU** vytáhněte píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku, to je důležité k získání správné dávky a důležité k tomu, aby se zabránilo nabrání vzduchových bublinek nebo vzduchových kapes v roztoku léčiva. Objem na předepsanou dávku upravíte v kroku 4, Příprava dávky.

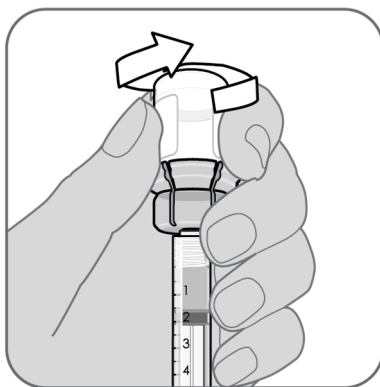


- Pokud zpozorujete zbývající vzduchové bublinky nebo kapsy v roztoku léčiva ve stříkačce, můžete tento postup zopakovat až 3krát. **NETŘEPEJTE** stříkačkou.

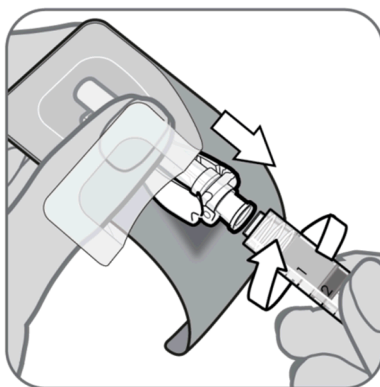
POZNÁMKA:

Pokud jste vytáhl(a) celý píst ze stříkačky, stříkačku znehodnotíte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Amsparity, aby Vám zajistil náhradu. **NEZKOUŠEJTE** vrátit píst zpět do stříkačky.

- Zatímco stále držíte stříkačku vertikálně za oblast s vyznačenými ryskami, sejměte adaptér s injekční lahvičkou ze stříkačky tak, že druhou rukou pootočíte adaptérem. Ujistěte se, že jste ze stříkačky sejmul(a) adaptér spolu s lahvičkou. **NEDOTÝKEJTE** se špičky stříkačky.



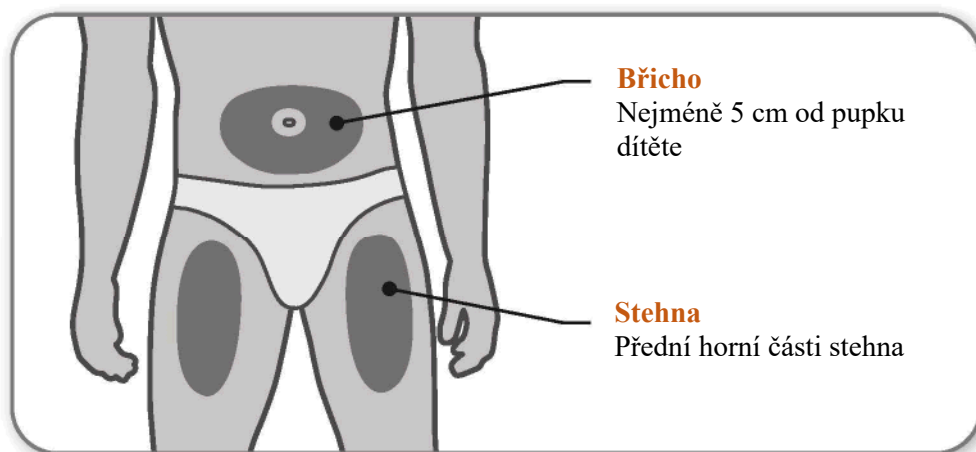
- Pokud lze v hrotu stříkačky pozorovat větší vzduchovou bublinu nebo kapsu vzduchu, **POMALU** zatlačte píst do stříkačky, dokud se hrot stříkačky nezačne plnit tekutinou. **NEZATLAČUJTE** píst pod rysku, ukazující dávku.
- Například pokud je předepsaná dávka 0,5 ml, **NEZATLAČUJTE** píst pod rysku označující 0,5 ml.
- Zkontrolujte pohledem, že je objem tekutiny zbývající ve stříkačce alespoň na předepsané dávce. Pokud je zbývající objem menší než předepsaná dávka, **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku a kontaktujte Vašeho dětského lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.
- Volnou rukou uchopte balení s jehlou tak, aby žlutá spojka ke stříkačce směřovala dolů.
- Držte stříkačku směrem vzhůru a vsuňte špičku stříkačky do žluté spojky a otočte stříkačkou, jak ukazuje šipka na obrázku, dokud obě části neudrží pevně u sebe. Jehla je teď připojena ke stříkačce.



- Sejměte obal z jehly, ale **NESNÍMEJTE** průhledný kryt jehly.
- Stříkačku odložte na čistou pracovní plochu. Ihned poté pokračujte s přípravou místa vpichu injekce a s odměřením dávky.

3) Výběr a příprava místa pro vpich injekce

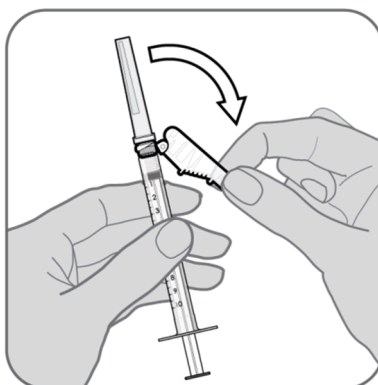
- Vyberte místo na stehně nebo na břiše. **NEPOUŽÍVEJTE** stejné místo, které jste použil(a) k podání poslední injekce.
- Nové místo vpichu injekce má být ve vzdálenosti nejméně 3 cm od místa posledního vpichu.



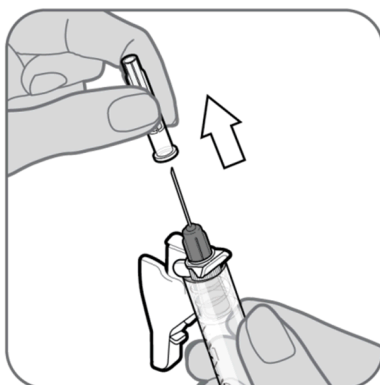
- **NEAPLIKUJTE** injekci do oblasti, kde je kůže zarudlá, kde jsou modřiny nebo kde je kůže tvrdá. To mohou být známky infekce, a pak byste se měl(a) obrátit na Vašeho dětského lékaře.
 - Pokud má Vaše dítě lupénku, nepodávejte injekci do vyvýšených, ztlustělých, zarudlých ani šupinatých kožních ložisek.
- Abyste snížil(a) riziko infekce, otřete místo vpichu druhým přiloženým tampónem s alkoholem. **NEDOTÝKEJTE** se místa vpichu před aplikací injekce.

4) Příprava dávky

- Uchopte stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru.
- Použijte druhou ruku k odklopení růžového krytu jehly dolů směrem ke stříkačce.



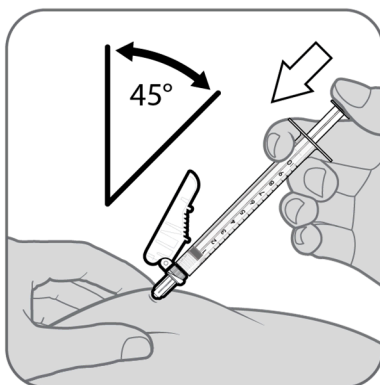
- Druhou rukou sejměte průhledný kryt jehly zatáhnutím za něj kolmo vzhůru.



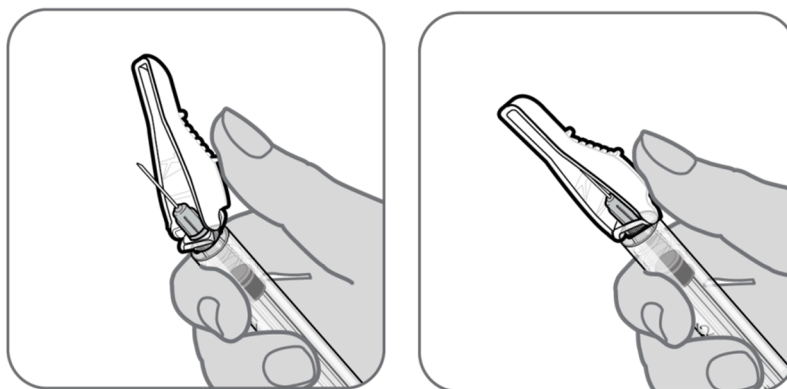
- Jehla je odkrytá.
- **NEDOTÝKEJTE** se jehly.
- Jakmile sejměte průhledný kryt jehly, **NEODKLÁDEJTE** stříkačku ani na okamžik.
- **NEPOKOUŠEJTE SE** vrátit průhledný kryt zpátky na jehlu.
- Držte stříkačku v úrovni očí tak, aby jehla směřovala vzhůru a obsah byl dobře viditelný. Dejte pozor, aby Vám tekutina nevystříkla do očí.
- Znovu zkontrolujte předepsané množství léčiva.
- Jemně zatlačte bílý píst do stříkačky, dokud nebude stříkačka obsahovat předepsané množství tekutiny. Nadbytek tekutiny může vytéct z jehly, jakmile zatlačíte na píst. **NEOTÍREJTE** jehlu ani stříkačku.

5) Podání injekce přípravku Amsparity

- Volnou rukou jemně uchopte a pevně podržte očištěnou oblast kůže.
- Druhou rukou držte stříkačku proti kůži pod úhlem 45°.
- Jedním rychlým a krátkým pohybem vpíchněte celou jehlu do kůže.
- Pusťte kůži, kterou jste dosud držel(a).
- Pomalu a stálým tlakem na bílý píst aplikujte roztok léčiva až do vyprázdnění stříkačky.
- Když je stříkačka prázdná, vytáhněte jehlu z kůže, dejte pozor, abyste ji vytáhl(a) pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).
- Zkontrolujte, že jste dítěti podal(a) veškerý lék z předplněné injekční stříkačky.



- Lehce přiklopte růžový kryt jehly zpět přes jehlu na své místo a odložte stříkačku s jehlou na pracovní plochu. **NEVRACEJTE** průhledný kryt jehly zpátky na jehlu.



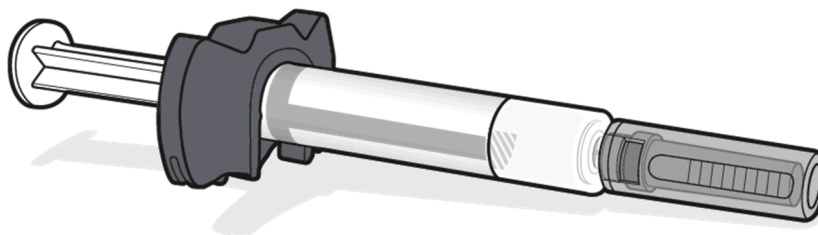
- Přitiskněte kousek gázy na místo injekčního vpichu a držte je stlačené po dobu 10 vteřin. Může se objevit malé krvácení. **NETŘETE** místo vpichu. Pokud chcete, přelepte místo vpichu náplastí.

6) Odstranění pomůcek

- Budete potřebovat speciální nádobu na odpad, jako je např. kontejner na ostré předměty, nebo postupujte podle instrukcí lékaře dítěte, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Injekční stříkačku s jehlou, lahvičku a adaptér na lahvičku vložte do speciálního kontejneru na ostré předměty. **NEVYHAZUJTE** tento odpad do běžného domácího odpadu.
- Stříkačka, jehla, lahvička a adaptér se **NESMÍ NIKDY** znovu použít.
- Speciální nádobu s použitými stříkačkami uchovávejte vždy mimo dohled a dosah dětí.
- Všechny další použité pomůcky vyhodte do běžného domácího odpadu.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumab



Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Tuto příbalovou informaci si ponechte pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá Kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) než začnete přípravek Amsparity podávat a během léčby tímto přípravkem. Mějte tuto Kartu pacienta vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amsparity používat
3. Jak se přípravek Amsparity používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amsparity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá

Přípravek Amsparity obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obranný) systém organismu.

Přípravek Amsparity je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- revmatoidní artritida,
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida,
- entezopatická artritida u dětí,
- ankylozující spondylitida,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatická artritida,
- psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida.

Léčivá látka v přípravku Amsparity, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je další bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α blokuje přípravek Amsparity jeho působení a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Amsparity.

Přípravek Amsparity je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Amsparity může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Amsparity se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař usoudí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Amsparity samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objevují v dětství.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude jim k léčbě juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Entezopatická artritida u dětí

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů v místě, kde se šlacha upíná na kost.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě entezopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Amsparity se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Amsparity může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšuje fyzické funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, červenými, odlupujícími se vyvýšenými ložisky na kůži, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drolení, ztlustění a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Amsparity se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. místa pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Amsparity může snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám podán přípravek Amsparity.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů Crohnovy choroby dostanete přípravek Amsparity.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Amsparity tento zánět snižuje.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka.
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amsparity používat

Nepoužívejte přípravek Amsparity

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně aktivní tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo oportunních infekcí (neobvyklé infekce související s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amsparity se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Je důležité, abyste Vy a Váš lékař zaznamenávali název a číslo šarže Vašich léků.

Alergické reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako jsou pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Amsparity a kontaktujte ihned lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Amsparity na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte prosím svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Amsparity můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či jiné oportunní infekce (způsobené infekčními mikroorganismy, které obvykle nezpůsobují onemocnění) a sepse (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Amsparity Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší Karty pacienta.
- Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózu, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři.

- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a).
- Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakované infekce

- Informujte lékaře, pokud jste pobýval(a) nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky vyskytují plísňové infekce, jako jsou histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Během léčby přípravkem Amsparity byste měl(a) věnovat zvýšenou pozornost známám infekce. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Přípravek Amsparity může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, které jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Amsparity náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Amsparity. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unaven(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologické zákroky

- Pokud máte podstoupit operaci nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Amsparity. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Amsparity.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza) nebo se u Vás demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Amsparity. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Některé očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů, které vyvolávají infekce, a nemají se během léčby přípravkem Amsparity podávat. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Amsparity. Pokud jste přípravek Amsparity používala během

těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámil(a) lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Amsparity v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Amsparity, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (rakovina postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Amsparity, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte svému lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Amsparity.
- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti s poraněnou kůží nebo pokud dosavadní známky či oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Amsparity k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako jsou trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Amsparity

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Amsparity lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti včetně nesteroidních antirevmatik (NSAID).

Přípravek Amsparity nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu nebo jiných antagonistů TNF s anakinrou nebo abataceptem se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku infekcí, včetně závažných infekcí a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké otázky, zeptejte se svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem o užívání tohoto přípravku.

Přípravek Amsparity má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Amsparity lze během kojení podávat.

Jestliže jste používala přípravek Amsparity během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Amsparity. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Amsparity může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné jednorázové injekční stříkačce o objemu 0,8 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Přípravek Amsparity obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Amsparity používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Amsparity, pokud potřebujete jinou dávku.

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánně).

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Amsparity pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Amsparity samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Amsparity nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí od 2 let s hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. V léčbě přípravkem Amsparity musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následované dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg ve stejném dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak

Vám předepsal lékař. Je doporučeno, abyste denně prováděl(a) na postižených místech antiseptické ošetření.

Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později a poté každý druhý týden. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Jestliže tato dávka není dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Amsparity u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) v úvodní dávce, po které následuje použití dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později a pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Amsparity musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Amsparity může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Amsparity se může podávat i samostatně.

Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny k podání přípravku Amsparity a návod k použití jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Amsparity, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Amsparity častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Amsparity

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Amsparity, máte mu ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Amsparity

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Amsparity přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Amsparity.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže, nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy či kašel;
- příznaky nervových potíží, jako jsou brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky kožních nádorů, jako jsou otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako jsou přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Známky a příznaky popsané výše mohou odpovídat nežádoucím účinkům uvedeným níže, které byly pozorovány při podávání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolesti svalů nebo kloubů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);

- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako jsou brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční infekce;
- záněty očního víčka a otoky oka;
- pocit točení hlavy;
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- hematoma (tuhý otok s krevní sraženinou);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (hromadění tekutiny v těle, v důsledku čehož začne postižená tkáň otékat);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní (neobvyklé) infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;

- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfomy) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poranění nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (hromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, pocit brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střev (protržení střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidou B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující onemocnění s příznaky podobnými chřipce a puchýřnatou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí);
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amsparity uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/blistru/krabičce za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Amsparity při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při pokojové teplotě, stříkačka **musí být použita do 30 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amsparity obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Amsparity obsahuje sodík“).

Jak přípravek Amsparity v předplněné injekční stříkačce vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Přípravek Amsparity v předplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý roztok adalimumabu. Jedno balení určené pro použití pacientem obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček a 2 (1 náhradní), 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Amsparity je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

nebo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ

Amsparity 40 mg
(adalimumab)

Předplněná injekční stříkačka s jednou dávkou, k subkutánní injekci

Tuto příbalovou informaci si uschovejte. V tomto návodu naleznete podrobný postup přípravy a podání injekce.

Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Amsparity uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Amsparity uchovávejte v původní krabici až do použití, aby byl přípravek chráněn před přímým slunečním světlem.

Pokud je to nutné, např. při cestování, můžete předplněné stříkačky s přípravkem Amsparity uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C po dobu až 30 dní.

Přípravek Amsparity, pomůcky pro injekci a veškeré další léky uchovávejte mimo dosah dětí.

Přípravek Amsparity pro injekci se dodává v předplněné injekční stříkačce na jedno použití, která obsahuje jednu dávku léku.

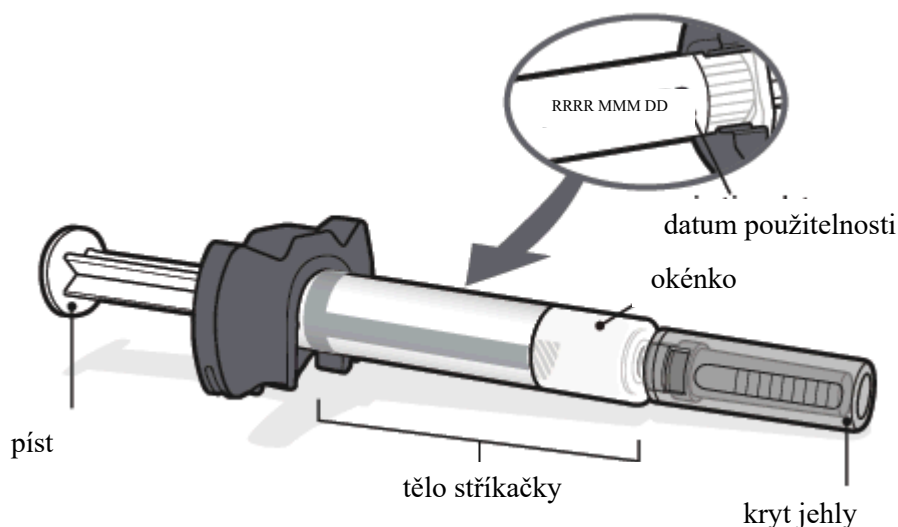
Neaplikujte si injekci s přípravkem Amsparity dříve, než si přečtete návod k použití a porozumíte mu. Pokud lékař, zdravotní sestra nebo lékárník usoudí, že si můžete injekce s přípravkem Amsparity Vy sám/sama nebo Vám je může podávat pečovatel doma, měl(a) byste být vyškolen(a), jak správně připravit a aplikovat přípravek Amsparity. Je také důležité, abyste se obrátil(a) na lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a ujistil(a) se, že rozumíte pokynům k dávkování léku. Pro lepší zapamatování si, kdy dávku aplikovat, můžete si to dopředu označit v kalendáři.

Po řádném vyškolení, si můžete injekci s přípravkem Amsparity podávat sám/sama, nebo Vám ji může aplikovat pečovatel.

1. Potřebné materiály

- Pro každou injekci přípravku Amsparity budete potřebovat níže uvedené materiály. Materiály položte na čistý a rovný povrch.
 - 1 předplněná injekční stříkačka s přípravkem Amsparity v blistru, v krabici
 - 1 tampón s alkoholem, v krabici
 - 1 bavlněný tampón nebo gáza (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)
 - Vhodná odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)

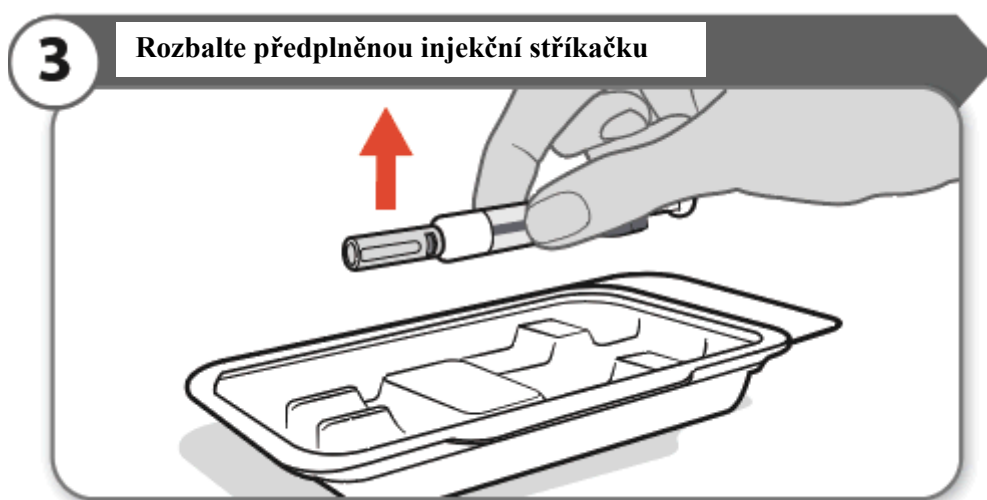
Důležité: máte-li jakékoliv otázky ohledně přípravku Amsparity, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.



2. Příprava

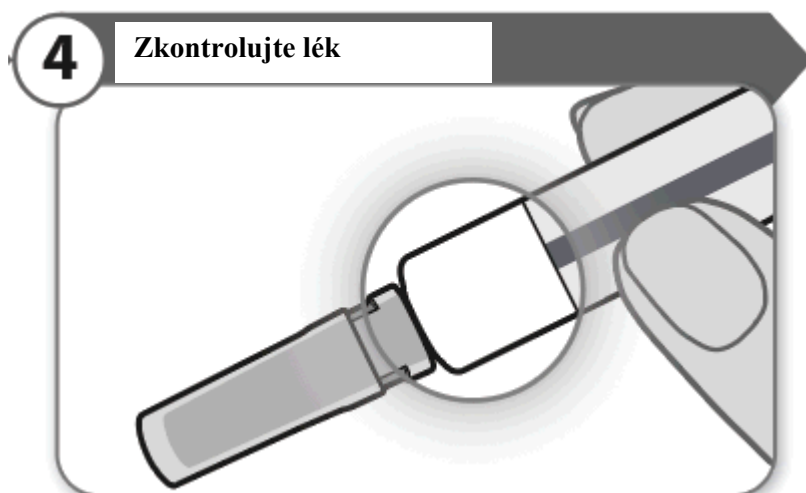
- Krabičku s přípravkem Amsparity vyjměte z chladničky.
- Otevřete krabičku a vyjměte blistr obsahující předplněnou injekční stříkačku.
- Zkontrolujte krabičku a blistr; **nepoužívejte přípravek**, jestliže:
 - uplynulo datum použitelnosti
 - přípravek byl zamrazen nebo rozmrazen,
 - přípravek upadl na zem, i když nejeví známky poškození
 - přípravek byl mimo chladničku déle než 30 dní,
 - přípravek jeví známky poškození,
 - pečeti na nové krabičce jsou porušené.
- Pokud platí cokoli z výše uvedeného, zlikvidujte předplněnou stříkačku stejným způsobem jako stříkačku použitou. Budete potřebovat novou předplněnou stříkačku k podání injekce.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a zcela je osušte.

Máte-li jakékoli otázky ohledně léku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.



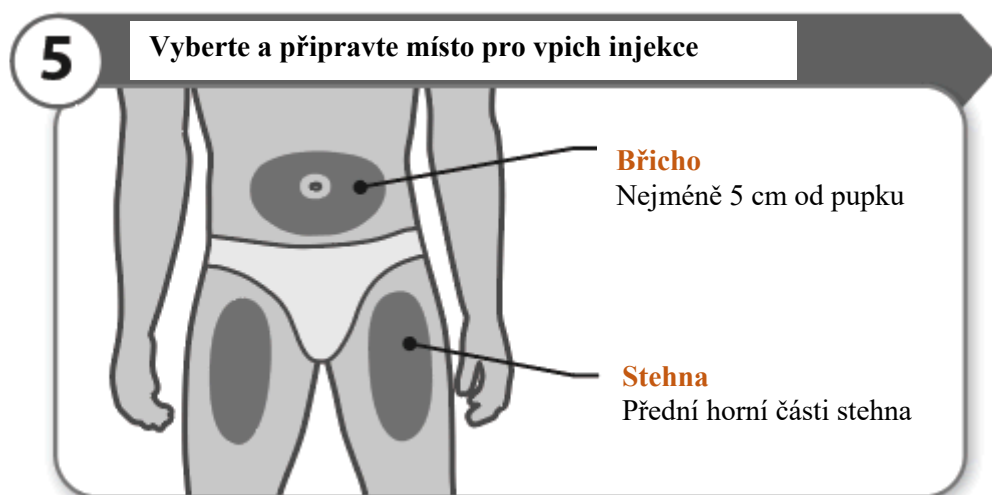
- Sloupněte krycí papír z blistru.
- Vyjměte z blistru 1 předplněnou injekční stříkačku a vraťte krabičku se všemi nepoužitými předplněnými injekčními stříkačkami zpět do chladničky.
- **Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud jeví známky poškození.
- Předplněnou injekční stříkačku můžete použít hned po vyndání z chladničky.
- Pokud necháte předplněnou injekční stříkačku 15 až 30 minut před podáním injekce při pokojové teplotě bez přístupu přímého slunečního svitu, může být injekce méně nepříjemná.
- **Nesundávejte** kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) podat injekci.

Předplněnou injekční stříkačku držte vždy za tělo stříkačky, abyste ji nepoškodil(a).

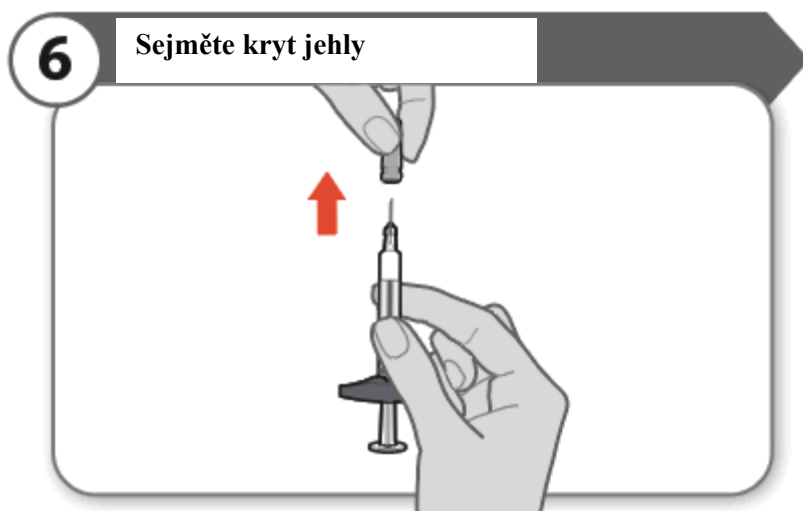


- V okénku pečlivě zkontrolujte vzhled léku.
- Jemně nakloňte předplněnou stříkačku tam a zpět a zkontrolujte lék.
- Předplněnou stříkačkou **netřepejte**. Třepání může poškodit lék.
- Ujistěte se, že lék v předplněné injekční stříkačce je čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý a neobsahuje žádné vločky či částice. Výskyt jedné nebo více vzduchových bublin v okénku je normální. **Nesnažte se** bubliny odstranit.

Máte-li jakékoli otázky ohledně léku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

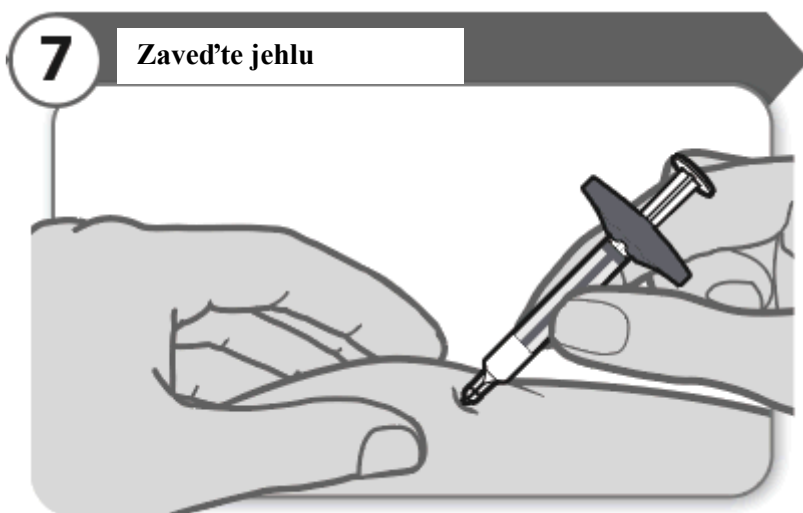


- Při každém podání injekce zvolte pro aplikaci jiné místo.
- **Neaplikujte** injekci do kostnatých částí těla ani do oblastí, které jsou pohmožděné, kde je kůže zarudlá, bolestivá (citlivá) nebo tvrdá. Nepodávejte injekci ani do míst, kde jsou jizvy či střípy.
 - Pokud máte lupénku, **nepodávejte** si injekci do vyvýšených, ztlustělých, zarudlých ani šupinatých kožních ložisek.
- Injekci **nevpichujte** přes oděv.
- Otřete místo vpichu tampónem s alkoholem.
- Nechte místo vpichu uschnout.

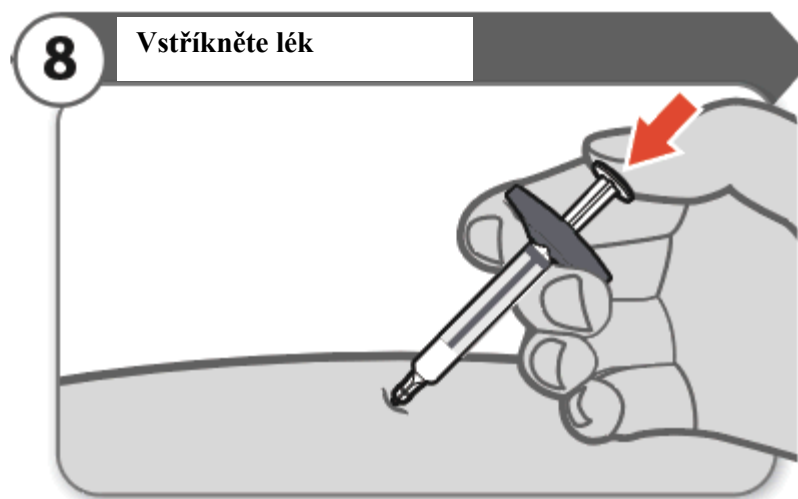


- Předplněnou injekční stříkačku držte za tělo stříkačky. Až budete připraven(a) na podání injekce, opatrně a přímým tahem směrem od těla stáhněte kryt jehly.
- Je normální, že se po odstranění krytu na hrotu jehly objeví několik kapek tekutiny.
- Kryt jehly vyhoďte do odpadní nádoby na ostré předměty.

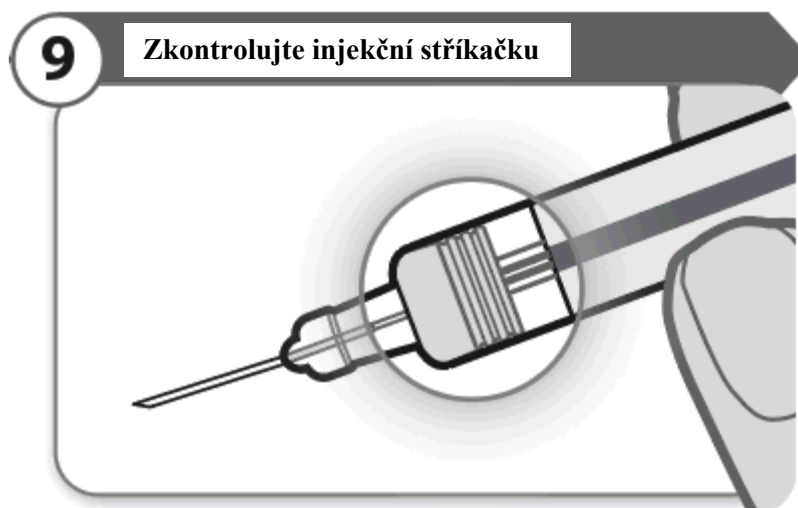
Poznámka: S předplněnou injekční stříkačkou zacházejte opatrně, abyste se neporantil(a) o jehlu.



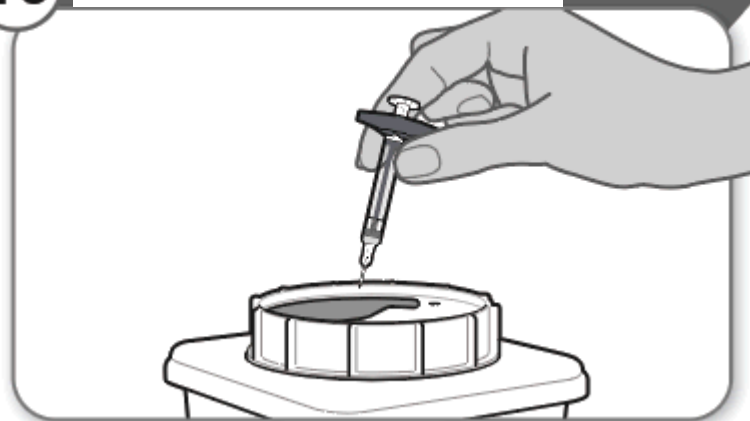
- Jemně stiskněte kůži na očištěném místě pro vpich injekce a vytvořte kožní řasu.
 - Zaveďte celou jehlu do kůže pod úhlem 45 stupňů, viz obrázek.
 - Po zavedení jehly uvolněte stisk kůže.
- Důležité:** **nevpichujte** jehlu do kůže opakovaně. Pokud již byla jehla vpíchnuta do kůže a vy si rozmyslíte místo aplikace, budete muset použít novou předplněnou stříkačku.



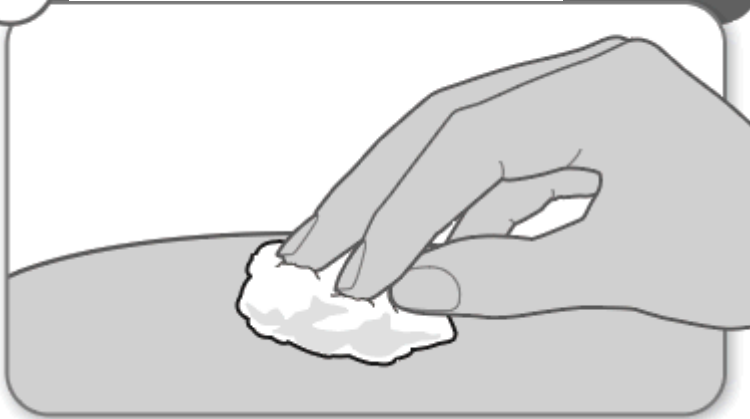
- Pomalu a stálým tlakem stlačte píst zcela dolů, dokud nebude tělo stříkačky úplně prázdné. Aplikace dávky trvá obvykle 2 až 5 vteřin.
Poznámka: Doporučuje se ponechat předplněnou injekční stříkačku v kůži dalších 5 sekund po úplném stlačení pístu.
- Vytáhněte jehlu z kůže pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchoval(a).



- Zkontrolujte, že jste podal(a) veškerý lék z předplněné injekční stříkačky.
- **Jehlu nikdy znovu nezavádějte.**
- **Na jehlu nikdy znovu nenasazujte kryt.**
Poznámka: Pokud není šedivá zarážka ve znázorněné poloze, je možné, že jste nepodal(a) všechny lék. Ihned se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

10**Zlikvidujte použitou injekční stříkačku**

- Injekční stříkačku ihned zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka a podle místních zdravotních a bezpečnostních předpisů.

11**Po injekci**

- Pečlivě zkontrolujte místo vpichu. Pokud zpozorujete krev, pomocí čistého vatového tampónu nebo gázy tlačte lehce několik sekund na místo vpichu.
- **Netřete** místo vpichu.

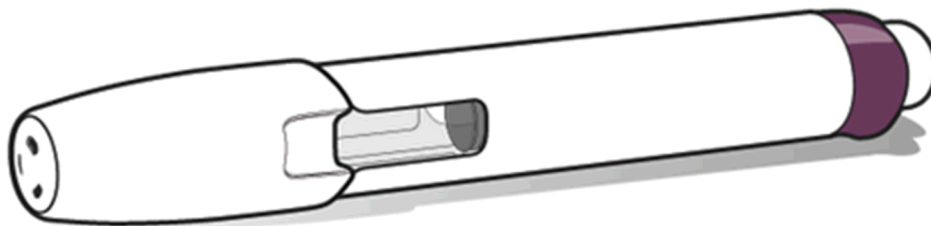
Poznámka: Veškeré nepoužité injekční stříkačky uchovávejte v chladničce v původní krabičce.

Viz druhá strana:

Příbalová informace: informace pro pacienta

Příbalová informace: informace pro pacienta

Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru adalimumab



Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá Kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Amsparity a během léčby tímto přípravkem. Mějte tuto Kartu pacienta vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci (viz bod 4).

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amsparity používat
3. Jak se přípravek Amsparity používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Amsparity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Amsparity a k čemu se používá

Přípravek Amsparity obsahuje léčivou látku adalimumab, což je lék, který působí na imunitní (obraný) systém organismu.

Přípravek Amsparity je určen k léčbě následujících zánětlivých onemocnění:

- revmatoidní artritida,
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida,
- entezopatická artritida u dětí,
- ankylozující spondylitida,
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy,
- psoriatická artritida,
- psoriáza,
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova choroba,
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida.

Léčivá látka v přípravku Amsparity, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl.

Cíl pro adalimumab je další bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α blokuje přípravek Amsparity jeho působení a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky nevyvolají uspokojivou odpověď, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Amsparity.

Přípravek Amsparity je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Amsparity může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Amsparity se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař usoudí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Amsparity samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objevují v dětství.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let. Zpočátku pacienti mohou užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude jim k léčbě juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Entezopatická artritida u dětí

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů v místě, kde se šlacha upíná na kost.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě entezopatické artritidy podán přípravek Amsparity.

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Ankylozující spondylitida a axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy jsou zánětlivá onemocnění páteře.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě těchto onemocnění u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánět kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Amsparity se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Amsparity může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšuje fyzické funkce.

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, červenými, odlupujícími se vyvýšenými ložisky na kůži, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich drolení, ztlustění a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé. Psoriáza je pravděpodobně způsobena problémem s imunitním systémem organismu, který vede ke zvýšené tvorbě kožních buněk.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Amsparity se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. místa pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Amsparity může snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám podán přípravek Amsparity.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě Crohnovy choroby u dospělých a dětí od 6 do 17 let.

Jestliže trpíte Crohnovou chorobou, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů Crohnovy choroby dostanete přípravek Amsparity.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Amsparity tento zánět snižuje.

Přípravek Amsparity se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka.
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Amsparity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Amsparity používat

Nepoužívejte přípravek Amsparity

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně aktivní tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo oportunních infekcí (neobvyklé infekce související s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže trpíte středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře, pokud se u Vás vyskytly nebo v současné době vyskytují vážné problémy se srdcem (viz „Upozornění a opatření“).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Amsparity se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Je důležité, abyste Vy a Váš lékař zaznamenávali název a číslo šarže Vašich léků.

Alergické reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako jsou pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Amsparity a kontaktujte ihned lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Amsparity na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte prosím svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Amsparity můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či jiné oportunní infekce (způsobené infekčními mikroorganismy, které obvykle nezpůsobují onemocnění) a sepse (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné přerušování léčby přípravkem Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Amsparity Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění, provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší Karty pacienta.
- Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózu, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři.

- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že jste byl(a) na tuberkulózu preventivně přeléčen(a).
- Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Cestování/opakované infekce

- Informujte lékaře, pokud jste pobýval(a) nebo cestoval(a) do oblastí, kde se endemicky vyskytují plísňové infekce, jako jsou histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Během léčby přípravkem Amsparity byste měl(a) věnovat zvýšenou pozornost známčkám infekce. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unaven(á) nebo máte problémy se zuby.

Virus hepatitidy B

- Jestliže jste nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže máte aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Přípravek Amsparity může reaktivovat (obnovit) HBV infekci u lidí, které jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Amsparity náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař byste měli věnovat zvýšenou pozornost známčkám infekce během léčby přípravkem Amsparity. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unaven(á) nebo máte problémy se zuby.

Operace nebo stomatologické zákroky

- Pokud máte podstoupit operaci nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Amsparity. Váš lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Amsparity.

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza) nebo se u Vás demyelinizační onemocnění objeví, lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Amsparity. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znecitlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

Očkování

- Některé očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů, které vyvolávají infekce, a nemají se během léčby přípravkem Amsparity podávat. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkovan(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali, pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Amsparity. Pokud jste přípravek Amsparity používala během

těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámil(a) lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Amsparity v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, že se u Vás vyskytly nebo se v současné době vyskytují závažné problémy se srdcem. Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Amsparity, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho srdce. Pokud se u Vás vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie (rakovina postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Amsparity, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte svému lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Amsparity.
- U pacientů léčených adalimumabem byly navíc pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti s poraněnou kůží nebo pokud dosavadní známky či oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Amsparity k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako jsou trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Amsparity

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Amsparity lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Amsparity nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu nebo jiných antagonistů TNF s anakinrou nebo abataceptem se nedoporučuje vzhledem k možnému zvýšenému riziku infekcí, včetně závažných infekcí a jiných možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké otázky, zeptejte se svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Amsparity.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem o užívání tohoto přípravku.

Přípravek Amsparity má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.

Přípravek Amsparity lze během kojení podávat.

Jestliže jste používala přípravek Amsparity během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Amsparity. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Amsparity může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Amsparity se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném jednorázovém peru o objemu 0,8 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Přípravek Amsparity obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku 0,8 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Amsparity používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Amsparity, pokud potřebujete jinou dávku.

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánně).

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka přípravku pro dospělé pacienty s revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu v jedné dávce podávané jednou za dva týdny.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Amsparity pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Amsparity samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Amsparity nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí od 2 let s hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 20 mg jednou za dva týdny.

Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je 40 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Injekční aplikace přípravku Amsparity musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následované dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Po dalších

dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař. Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospívající s hidradenitis suppurativa od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Doporučená dávka přípravku Amsparity je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později a poté každý druhý týden. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (buď jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni, nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Jestliže tato dávka není dostatečně účinná, může lékař zvýšit frekvenci dávkování léku až na 20 mg jednou týdně.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Amsparity u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) v úvodní dávce, po které následuje použití dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později a pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka není dostatečně účinná, může Váš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je úvodní dávka 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovaná dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, mají pokračovat v léčbě předepsanou dávkou.

Dospělí pacienti s neinfekční uveitidou

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce následovaných dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Amsparity musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Amsparity může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Amsparity se může podávat i samostatně.

Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou ve věku od 2 let

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností do 30 kg

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší

Obvyklá dávka přípravku Amsparity je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Způsob a cesta podání

Přípravek Amsparity se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny k injikování přípravku Amsparity a návod k použití jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Amsparity, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Amsparity častěji, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší množství léku, než bylo potřeba. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Amsparity

Pokud si zapomenete podat injekci přípravku Amsparity, máte mu ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Amsparity

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Amsparity přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Po ukončení léčby se Vám mohou příznaky onemocnění vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Amsparity.

Neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků:

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce;
- otok obličeje, rukou, nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- zadýchávání, které se zhorší v poloze vleže, nebo otoky nohou.

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky a příznaky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy či kašel;
- příznaky nervových potíží, jako jsou brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo slabost horních nebo dolních končetin;
- známky kožních nádorů, jako jsou otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako jsou přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Známky a příznaky popsané výše mohou odpovídat nežádoucím účinkům uvedeným níže, které byly pozorovány při podávání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolesti svalů nebo kloubů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);

- ušní infekce;
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako jsou brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční infekce;
- záněty očního víčka a otoky oka;
- pocit točení hlavy;
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horka;
- hematom (tuhý otok s krevní sraženinou);
- kašel;
- astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy);
- refluxní choroba jícnu;
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech);
- svědění;
- svědivá vyrážka;
- tvorba modřin;
- záněty kůže (jako je ekzém);
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou;
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (hromadění tekutiny v těle, v důsledku čehož začne postižená tkáň otékat);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní (neobvyklé) infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- záněty oka;

- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfomy) a melanomu (druh rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poranění nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu;
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků;
- srdeční příhoda (infarkt);
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice);
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (hromadění tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematosus (imunitní porucha zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, pocit brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace střev (protržení střevní stěny);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidou B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující onemocnění s příznaky podobnými chřipce a puchýřnatou vyrážkou);
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka);
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus);
- angioedém (lokalizovaný otok kůže);
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka).

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný);
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu);
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži.
- selhání jater;
- zhoršení onemocnění nazývaného dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí);
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek;
- nízký počet červených krvinek;
- zvýšení tuků v krvi;
- zvýšená hladina jaterních enzymů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek;
- nízký počet krevních destiček;
- zvýšení kyseliny močové v krvi;
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi;
- nízké hodnoty vápníku v krvi;
- nízké hodnoty fosforu v krvi;
- vysoké hladiny krevního cukru;
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi;
- přítomnost autoprotilátů v krvi;
- nízká hladina draslíku v krvi.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Amsparity uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivá předplněná pera přípravku Amsparity při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmuto z lednice a ponecháno při pokojové teplotě, pero **musí být použito do 30 dní nebo zlikvidováno**, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba jej znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Amsparity obsahuje

Léčivou látkou je adalimumab.

Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, dihydrát dinatrium-edetátu, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Amsparity obsahuje sodík“).

Jak přípravek Amsparity v předplněném peru vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Amsparity 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Přípravek Amsparity v předplněném peru obsahuje čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý roztok adalimumabu.

Jedno balení určené pro použití pacientem obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per a 2 (1 náhradní), 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Amsparity je k dispozici jako injekční lahvička, předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brusel
Belgie

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgie

nebo

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ
Amsparity (adalimumab)
Předplněné pero s jednou dávkou 40 mg,
k podkožní injekci

Tuto příbalovou informaci si uschovejte. V tomto návodu naleznete podrobný postup přípravy a podání injekce.

Pero s přípravkem Amsparity uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.

Pero s přípravkem Amsparity uchovávejte v původní krabičce až do použití, aby byl přípravek chráněn před přímým slunečním světlem.

Pokud je to nutné, např. při cestování, můžete pera s přípravkem Amsparity uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C po dobu až 30 dní.

Přípravek Amsparity, pomůcky pro injekci a veškeré další léky uchovávejte mimo dosah dětí.

Přípravek Amsparity pro injekci se dodává v peru na jedno použití, které obsahuje jednu dávku léku. **Neaplikujte** si injekci s přípravkem Amsparity dříve, než si přečtete návod k použití a porozumíte mu. Pokud lékař, zdravotní sestra nebo lékárník usoudí, že si můžete injekce s přípravkem Amsparity podávat doma, měl(a) byste být vyškolen(a), jak správně připravit a aplikovat přípravek Amsparity. Je důležité, obrátit se na lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka, abyste se ujistil(a), že chápete pokyny k dávkování přípravku Amsparity. Abyste si lépe pamatoval(a), kdy injekci aplikovat, můžete si to dopředu označit v kalendáři. V případě jakýchkoliv otázek ohledně správného podávání přípravku Amsparity se obraťte na lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Po řádném vyškolení, si můžete injekci s přípravkem Amsparity podávat sám/sama, nebo Vám ji může aplikovat pečovatel.

1. Potřebné materiály

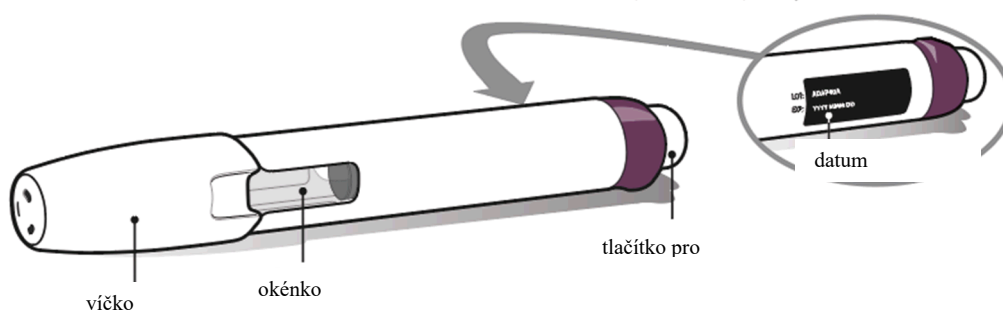
- Pro každou injekci přípravku Amsparity budete potřebovat níže uvedené materiály. Materiály položte na čistý a rovný povrch.
 - 1 pero s přípravkem Amsparity v krabičce
 - 1 tampón s alkoholem, v krabičce
 - 1 bavlněný tampón nebo gáza (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)Vhodná odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí krabičky s přípravkem Amsparity)

Důležité: máte-li jakékoliv otázky ohledně přípravku Amsparity, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

2. Příprava

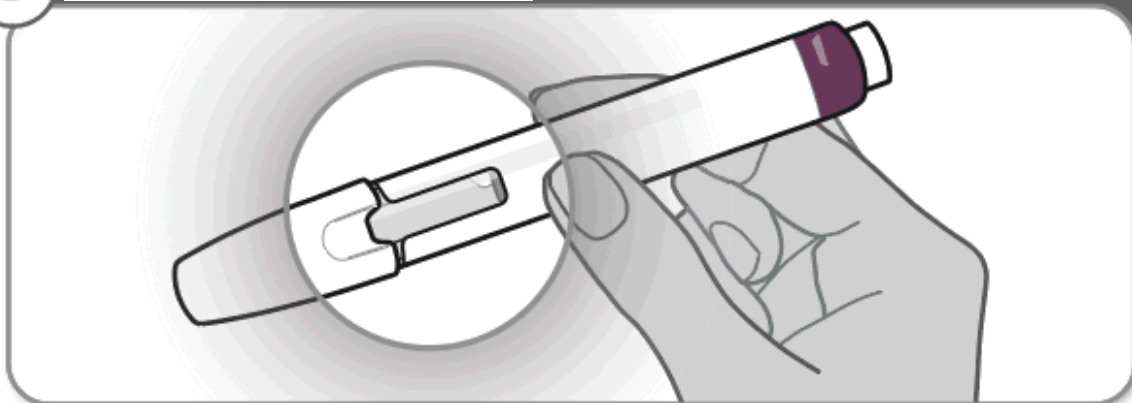
- Krabičku s přípravkem Amsparity vyjměte z chladničky.
- Vyjměte 1 pero s přípravkem Amsparity a alkoholový tampón. Chraňte pero před přímým slunečním světlem. Původní krabičku s nepoužitými pery vraťte zpět do chladničky.
- **Nepoužívejte** pero, jestliže:
 - pero nebo krabička s perem upadly na zem, i když nejeví známky poškození
 - přípravek byl zamrazen nebo rozmrazen,
 - přípravek jeví známky poškození,
 - pečeti na nové krabičce jsou porušené,
 - přípravek byl mimo chladničku déle než 30 dní,
 - uplynulo datum použitelnosti.
- Pokud platí cokoli z výše uvedeného, zlikvidujte pero stejným způsobem jako pero použité. Budete potřebovat nové pero k podání injekce.
- Pero můžete použít hned po vyndání z chladničky.
- Možná zjistíte, že použití pera, které má pokojovou teplotu zmenší bolest z bodnutí nebo nepříjemný pocit z podání injekce. Ponechte pero před podáním injekce při pokojové teplotě bez přístupu přímého slunečního světla po dobu 15 až 30 minut.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a zcela je osušte.

- **Nesnímejte víčko** dokud nejste připraven(a) podat si injekci.



3

Zkontrolujte lék



- V okénku pečlivě zkontrolujte vzhled léku.
 - Mírně nakloňte pero tam a zpět a zkontrolujte lék.
 - Perem **netřepajte**. Třepání může poškodit lék.
- Ujistěte se, že lék v peru je čirý a bezbarvý až velmi světle hnědý a neobsahuje žádné vločky či částice. Výskyt jedné nebo více vzduchových bublin v okénku je normální. **Nesnažte se** bubliny odstranit.

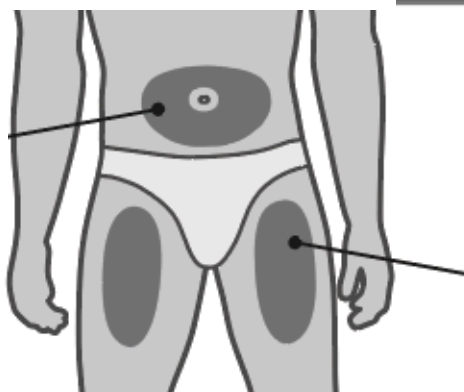
Máte-li jakékoli otázky ohledně léku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4

Vyberte a připravte místo pro vpich injekce

Břicho

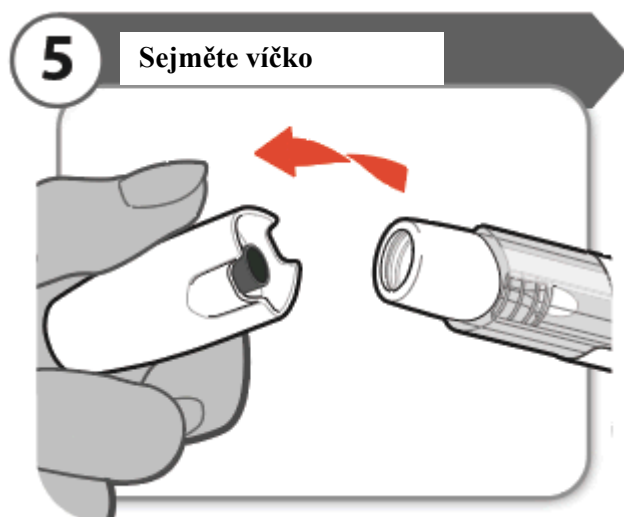
Nejméně 5 cm od pupku



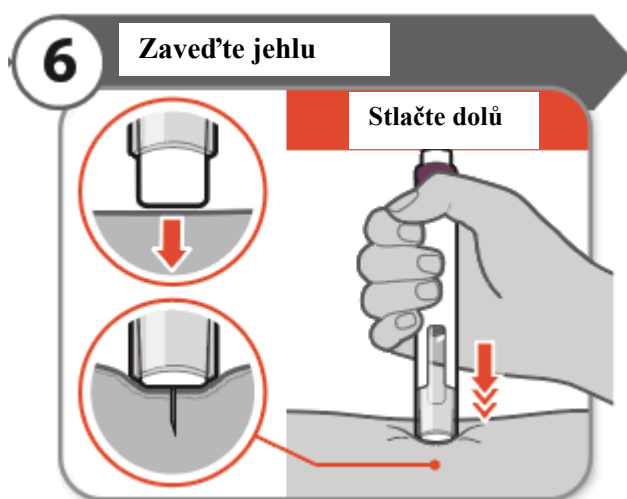
Stehna

Přední horní části stehna

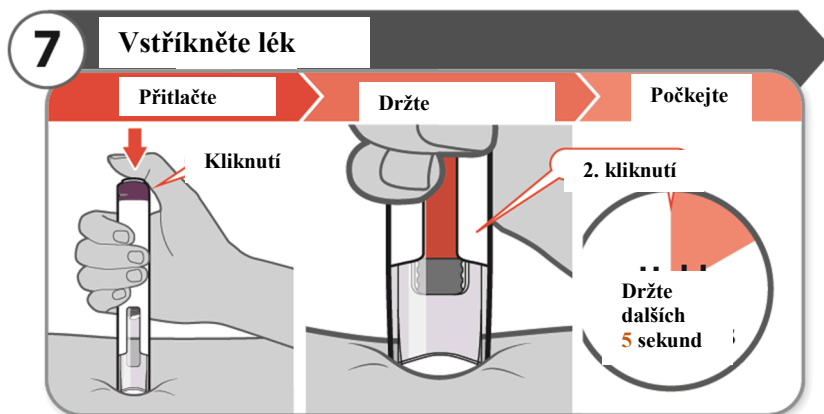
- Při každém podání injekce zvolte pro aplikaci jiné místo.
- **Neaplikujte** injekci do kostnatých částí těla ani do oblastí, které jsou pohmožděné, kde je kůže zarudlá, bolestivá (citlivá) nebo tvrdá. Nepodávejte injekci ani do míst, kde jsou jizvy či strie.
 - Pokud máte lupénku, nepodávejte si injekci do vyvýšených, ztlustělých, zarudlých ani šupinatých kožních ložisek.
- Injekci **nevpichujte** přes oděv.
- Otřete místo vpichu tampónem s alkoholem.
- Nechte místo vpichu uschnout.



- Otočte víčkem a stáhněte jej.
 - Vyhoďte víčko do odpadní nádoby na ostré předměty, už jej nebudete potřebovat.
 - Je normální, že po sundání krytu uvidíte na konci hrotu pár kapek léku.
- Upozornění:** S perem zacházejte opatrně, abyste se neporanil(a) o jehlu.
- Poznámka:** Kryt jehly zůstane po sejmutí víčka zachycen ve víčku.

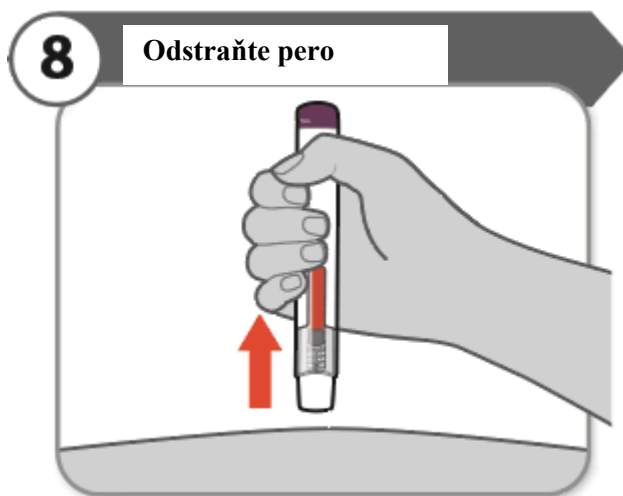


- **Zatlačte** pero pevně proti kůži v úhlu 90 stupňů, viz obrázek.
- Poznámka:** Jehla vstoupí do kůže při stlačení pera směrem dolů. Až budete dostatečně silně tlačit pero směrem dolů, injekční tlačítko se odblokuje.
- **Až do kroku 8 držte pero přitlačené ke kůži.**
- Poznámka:** **Nevpichujte** opakovaně jehlu do kůže, pokud si rozmyslíte kam, chcete injekci aplikovat. Budete potřebovat nové pero, pokud již byla jehla vpíchnuta do kůže.



- **Stiskněte** injekční tlačítko úplně dolů a uslyšíte kliknutí. Když je injekce zahájena, můžete tlačítko pustit.
- **Držte** pero pevně přitisknuté ke kůži, zatímco se v okénku pohybuje oranžový proužek. Aplikace dávky trvá obvykle 3 – 10 vteřin.
- **Počkejte** nejméně dalších 5 sekund po 2. kliknutí, aby se mohl lék vstřebat.

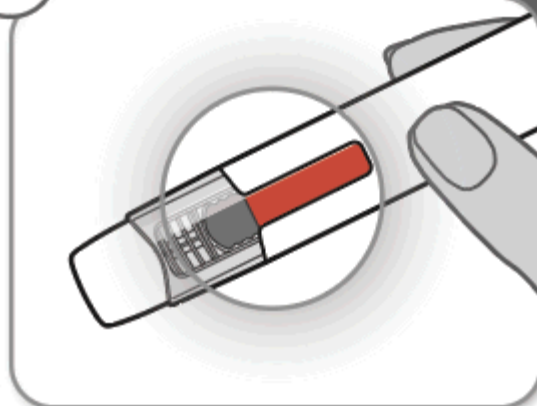
Poznámka: Pokud nemůžete injekční tlačítko stlačit dolů, je to proto, že netlačíte pero dolů dostatečně pevně. Sundejte prst z tlačítka a stlačte pevněji pero dolů proti kůži. Potom stiskněte tlačítko znovu. Pokud se to stále nedaří, napnutí nebo sevření kůže může místo vpichu učinit pevnějším, což umožní snadnější stlačení tlačítka.



- **Neodstraňujte pero, dokud neuplyne alespoň 5 sekund po 2. kliknutí.** Vytáhněte pero z kůže.

Poznámka: Po vytáhnutí pera z kůže se jehla automaticky zakryje.

- Pokud uvidíte více než malou kapku léku na kůži po aplikaci injekce, příště počkejte trochu déle, než sejmete pero z kůže.

9**Zkontrolujte okénko**

- V okénku byste měl(a) vidět oranžový proužek.
- Pokud okénko není oranžové nebo se zdá, že se lék stále podává, nedostal(a) jste celou dávku. Ihned se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.
- **Nepodávejte další dávku.**

10**Zlikvidujte použité pero**

- Pero ihned zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka a podle místních zdravotních a bezpečnostních předpisů.

11**Po injekci**

- Pečlivě zkontrolujte místo vpichu. Pokud zpozorujete krev, pomocí čistého vatového tampónu nebo gázy tlačte lehce několik sekund na místo vpichu.
- **Netřete** místo vpichu.
Poznámka: Veškerá nepoužitá pera uchovávejte v chladničce v původní krabičce.

Viz druhá strana:

Příbalová informace: informace pro pacienta