

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,4 ml obsahuje adalimumabum 20 mg.

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru:

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok. (injekce)

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

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

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

### Juvenilní idiopatická artritida

#### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida*

Přípravek Halimatoz 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 Halimatoz podáván samostatně (účinnost při monoterapii viz bod 5.1). Adalimumab nebyl studován u pacientů mladších 2 let.

#### *Entezopatická artritida*

Halimatoz 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).

### Axiální spondylartritida

#### *Ankylozující spondylitida (AS)*

Halimatoz 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*

Halimatoz je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou axiální 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 Halimatoz 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 adalimumabu 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 Halimatoz 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 Halimatoz je indikován k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapie nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

### Hidradenitis suppurativa (HS)

Přípravek Halimatoz je indikován k léčbě aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (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 Halimatoz 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 Halimatoz je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů (od 6 let), u kterých reakce 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 Halimatoz 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.

### Uveitida

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Po řádném proškolení v podávání injekce si pacienti mohou přípravek Halimatoz aplikovat sami, jestliže jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a je-li zajištěn podle potřeby lékařský dohled.

Po dobu léčby přípravkem Halimatoz je třeba upravit dávky ostatních současně užívaných léčiv (např. kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků).

### Dávkování

#### *Revmatoidní artritida*

Doporučená dávka přípravku Halimatoz u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je 40 mg

adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. Během léčby přípravkem Halimatoz je doporučeno pokračovat v léčbě methotrexátem.

Během léčby přípravkem Halimatoz 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 Halimatoz 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.

#### *Prerušeni podávání*

Je-li to potřeba, lze podávání přípravku přerušit, například před operací nebo při výskytu závažné infekce.

Dostupné údaje nasvědčují tomu, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejně 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 Halimatoz 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 subkutánní injekcí.

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 Halimatoz 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 má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Halimatoz 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 mají 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.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Doporučená úvodní dávka přípravku Halimatoz 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 Halimatoz pokračovat. Pacientům se během léčby

přípravkem Halimatoz doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

Pokračování léčby nad 12 týdnů má 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 Halimatoz 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).

#### *Crohnova choroba*

Doporučená úvodní dávka přípravku Halimatoz u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a 80 mg v týdnu 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, podávané subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Halimatoz ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Halimatoz 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 Halimatoz 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Halimatoz 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, má být další pokračování v léčbě pečlivě zváženo.

#### *Ulcerózní kolitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Halimatoz u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech), dále pak 80 mg v týdnu 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 nichž odpověď na léčbu přípravkem Halimatoz 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávkování na 40 mg přípravku Halimatoz každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

#### *Uveitida*

Doporučená úvodní dávka přípravku Halimatoz 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 adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Halimatoz 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 Halimatoz.

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

##### *Porucha funkce jater a/nebo ledvin*

Použití adalimumabu nebylo u těchto skupin pacientů studováno. Nelze učinit žádná doporučení pro dávkování.

##### *Pediatrická populace*

#### Juvenilní idiopatická artritida

##### *Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let*

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

**Tabulka 1. Dávka přípravku Halimatoz 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 má být pečlivě zváženo u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

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

##### *Entezopatická artritida*

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

**Tabulka 2. Dávka přípravku Halimatoz 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 studován u pacientů s entezopatickou artritidou mladších než 6 let.

## Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

**Tabulka 3. Dávka přípravku Halimatoz u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou**

<b>Hmotnost pacienta</b>	<b>Režim dávkování</b>
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 má být pečlivě zváženo u pacientů, kteří během této doby na léčbu neodpovídají.

Je-li léčba adalimumabem 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 u dětí mladších než 4 roky není v této indikaci relevantní.

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

U dospívajících pacientů s HS nejsou provedeny žádné klinické studie adalimumabu. Dávkování adalimumabu u těchto pacientů bylo stanoveno na základě farmakokinetického modelování a simulace (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Halimatoz 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 Halimatoz 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 Halimatoz pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Halimatoz doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézemi.

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

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

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

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

### Crohnova choroba u pediatrických pacientů



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

**Tabulka 4. Dávka přípravku Halimatoz u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou**

Hmotnost pacienta	Indukční dávka	Udržovací dávka od týdne 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul>	20 mg jednou za dva týdny
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2</li></ul>	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 má být pečlivě zváženo u pacientů, u nichž se nerozvine odpověď na léčbu do 12. týdne.

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

#### Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

**Tabulka 5. Dávka přípravku Halimatoz 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 Halimatoz 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 k dispozici žádné klinické údaje o použití úvodní dávky adalimumabu u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

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

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

#### Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu u dětí ve věku 4 až 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

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

#### Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

Použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci ankylozující spondylartritidy nebo psoriatické artritidy relevantní.

#### Způsob podání

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

Adalimumab je k dispozici v dalších silách a lékových formách.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Sřadně 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 Halimatoz. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Halimatoz 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, má být zvážen poměr rizika a přínosu léčby přípravkem Halimatoz ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Halimatoz 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 Halimatoz 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 Halimatoz 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 používajících 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 fatálního konce.

#### *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 Halimatoz musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a 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 orientační 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 informační kartičce 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 Halimatoz nesmí být zahájena u pacientů s diagnostikovanou 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 uvědomit lékaře, jež má zkušenosti s léčbou tuberkulózy.

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

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Halimatoz 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 nelze u nich zaručit adekvátní průběh léčby.

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 přípravkem Halimatoz nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

## Jiné oportunní infekce

U pacientů používajících adalimumab byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních plísňových 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 fatálnímu zakončení.

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je 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 Halimatoz 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 hepatitidy B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím léčby přípravkem Halimatoz. Pacientům, u kterých byl test na infekci virem hepatitidy B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitidy B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Halimatoz, 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, vypovídající o léčbě pacientů, nositelů HBV, kombinací TNF-antagonisty a antivirotika z důvodu zabránění reaktivace HBV, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji HBV reaktivace, musí být přípravek Halimatoz 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 periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Halimatoz 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 Halimatoz. 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 Halimatoz 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 Halimatoz 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, dospívajících a mladých dospělých (do 22 let) užívajících TNF-blokátory (zahájení léčby v  $\leq 18$  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 dospívajících 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 přípravku Halimatoz má být pečlivě zváženo. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu nelze u pacientů léčených přípravkem Halimatoz 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 přípravkem Halimatoz 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 Halimatoz. U pacientů užívajících TNF-antagonisty, včetně adalimumabu, byl také hlášen výskyt melanomu a karcinomu z Merkelových buněk (viz bod 4.8).

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli v minulosti 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 Halimatoz 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.

### Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, kteří byli léčeni adalimumabem nebo placebem. Nejsou k dispozici 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 přípravkem Halimatoz.

Pacienti léčení přípravkem Halimatoz mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) se nedoporučuje u dětí, 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 Halimatoz podávat s opatrností. Přípravek Halimatoz 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 Halimatoz ukončena.

### Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Halimatoz 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 Halimatoz vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Halimatoz 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 poločas adalimumabu. Pacient, u kterého je nutná operace během léčby přípravkem Halimatoz, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

## 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 měly fatální zakončení. Při léčbě starších pacientů je zapotřebí věnovat obzvláštní pozornost riziku vzniku infekcí.

## Pediatrická populace

Viz Očkování výše.

## Obsah sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Adalimumab byl studován u pacientů s revmatoidní artritidou polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a psoriatickou artritidou, u kterých byl 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 adalimumab s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARDs nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab 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 Halimatoz.

### Těhotenství

Z velkého počtu (přibližně 2 100) do konce gravidity prospektivně sledovaných těhotenství vedoucích k porodům živých dětí u žen léčených adalimumabem, z nichž více než 1 500 bylo léčeno adalimumabem v 1. trimestru, nevyplývá 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 těhotenství ukončená alespoň jedním porodem 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 $\alpha$  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 narozeným matkám, které byly v těhotenství adalimumabem léčeny. V důsledku toho mohou být tyto děti náchylnější k infekcím. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, 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. Nepředpokládá se žádný vliv na kojené novorozence/kojence. Proto lze přípravek Halimatoz podávat během kojení.

#### Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežadoucí účinky**

#### Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v pivotních kontrolovaných a otevřených 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. 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 dvojitě zaslepené kontrolované části pivotních studií, byl 5,9 % pacientů léčených adalimumabem a 5,4 % u pacientů užívajících kontrolní léčbu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nazofaryngitida, 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 použití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a HSTCL).

Byly také hlášeny závažné hematologické, neurologické a autoimunní reakce. Tyto zahrnují vzácně se vyskytující případy pancytopenie, aplastické anémie, centrálních a periferních demyelinizačních chorob, případy lupus erythematosus a stavů podobných lupusu a Stevensův-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 (SOC) 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**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy, bronchitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychie, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické 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 <sup>1)</sup>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu),  benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie <sup>1)</sup>
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom <sup>1)</sup> karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže) <sup>1)</sup> Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie,

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza <sup>1)</sup> , vaskulitida
	Vzácné	anafylaxe <sup>1)</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Zvýšení lipidů
	Časté	Hypokalémie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcémie, hyperglykémie, hypofosfatémie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestézie (včetně hypestézie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda <sup>1)</sup> , třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) <sup>1)</sup>
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otok oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie,

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Infarkt myokardu <sup>1)</sup> , 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, <sup>1)</sup> intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek <sup>1)</sup>
	Vzácné	Plicní fibróza <sup>1)</sup>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva <sup>1)</sup>
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	Steatóza jater, cholecystitida a cholelithiáza, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B <sup>1)</sup> , autoimunní hepatitida <sup>1)</sup>
	Není známo	Selhání jater <sup>1)</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Rash (včetně exfoliativního rashe)

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy) <sup>1)</sup> , urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie <sup>1)</sup> , pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1)</sup> , angioedém <sup>1)</sup> , kožní vaskulitida <sup>1)</sup> , lichenoidní kožní reakce <sup>1)</sup>
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy <sup>1)</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest
	Časté	Svalové spasmy (včetně zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi)
	Méně časté	Rhabdomyolýza, systémový lupus erythematoses
	Vzácné	Lupus-like syndrom <sup>1)</sup>
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie <sup>1)</sup>
	Méně časté	Zánět
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
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

<sup>1)</sup> včetně údajů ze spontánního hlášení

### 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 se u 12,9 % dětských a dospělých pacientů léčených adalimumabem vyvinuly reakce v místě vpichu (erytém a/nebo svědění, krvácení, bolest nebo otok) v porovnání se 7,2 % pacientů léčených placebem nebo aktivní kontrolou. Reakce v místě injekčního vpichu nevyžadovaly přerušování podávání léčivého přípravku.

#### *Infekce*

V pivotních kontrolovaných studiích se u dětských a dospělých 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, blastocystóza, 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 3 443 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 ukončené otevřené rozšířené fáze 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 hlášených malignit přibližně 2,7 na 1 000 pacientoroků léčby. 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*

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprottilátky v různých časových intervalech studií I–V s revmatoidní artritidou. 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 lupus-like syndromu. 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, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, 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. Žádné zvýšení ALT  $\geq 3 \times$  ULN se nevyskytlo ve fázi 3 klinické studie s adalimumabem u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou ve věku 2 až < 4 let.

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 imunosupresiv.

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 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 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 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- $\alpha$ ), ATC kód: L04AB04

Halimatoz je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 IC<sub>50</sub> 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 $\alpha$ . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Revmatoidní artritida*

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v pěti 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 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 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 kombináční terapii s methotrexátem, adalimumabu 40 mg každý druhý týden v monoterapii a methotrexátu v monoterapii na snížení příznaků a projevů 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 primární výsledný ukazatel 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	Studie RA I <sup>a**</sup>		Studie RA II <sup>a**</sup>		Studie RA III <sup>a**</sup>	
	placebo/MTX <sup>c</sup> n=60	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	placebo n=110	adalimumab <sup>b</sup> n=113	placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů

<sup>b</sup> adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden

<sup>c</sup> 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 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 kombináční 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 <sup>a</sup>	hodnota p <sup>b</sup>	hodnota p <sup>c</sup>
<b>ACR 20</b>						
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
<b>ACR 50</b>						
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
<b>ACR 70</b>						
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

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie přípravkem adalimumab a kombinační terapie adalimumabem/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova 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 klinickou remisi (DAS28 < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinační 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, kteří se účastnili otevřené prodloužené fáze studie a byli randomizováni na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabu 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 šterbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresa v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 9).

Snížení stupně progresa strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené fázi studie 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 bylo 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 79 z 207 pacientů původně léčených adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden bylo 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 <sup>a</sup>	adalimumab/ MTX 40 mg každý druhý týden	placebo/MTX- adalimumab/MT X (95% interval spolehlivost i <sup>b</sup> )	Hodnota p
celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
skóre erozí	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
skóre JSN <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> methotrexát

<sup>b</sup> 95% intervaly spolehlivosti pro rozdíly změny skóre mezi methotrexátem a adalimumabem

<sup>c</sup> na základě analýzy pořadí

<sup>d</sup> 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 <sup>a</sup>	hodnota p <sup>b</sup>	hodnota p <sup>c</sup>
celkové Sharpovo skóre	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

<sup>a</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>b</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinační terapie adalimumab/methotrexát pomocí Mann-Whitneova U testu.

<sup>c</sup> Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a monoterapie methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

Po 52 a 104 týdnech terapie bylo procento pacientů bez progresse (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu  $\leq 0,5$ ) významně vyšší při kombinační terapii adalimumab/methotrexát (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 progresy byly 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %.

### Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce 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 únavnost (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, kteří dosáhli zlepšení fyzických funkcí a pokračovali 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 kombinaci léčby adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem v 52. týdnu a zůstávalo větší až do 104. týdne.

### *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, dvojitě 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 minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti, kteří zůstali na stabilních dávkách NSAID a prednisonu ( $\leq 0,2$  mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m<sup>2</sup> až do maxima 40 mg adalimumabu každé 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 11.

**Tabulka 11**  
**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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 30\%$  v porovnání s výchozím stavem u  $\geq 3$  ze 6 hlavních kritérií pediatrického ACR, přítomnost  $\geq 2$  aktivních kloubů a zlepšení o  $> 30\%$  u ne více než 1 ze 6 kritérií. Po 32 týdnech léčby nebo při vzplanutí onemocnění byli pacienti vhodní k zařazení do otevřené prodloužené fáze (tabulka 12).

**Tabulka 12**  
**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 <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
medián doby do vzplanutí onemocnění	> 32 týdnů	20 týdnů	> 32 týdnů	14 týdnů

<sup>a</sup> odpovědi Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 byly významně vyšší než ty u pacientů léčených placebem

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

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

Mezi těmi, jež 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 přípravek Halimatoz používán v kombinaci s MTX a v monoterapii jen u těch pacientů, u nichž není použití 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/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 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, dvojité 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/m<sup>2</sup> tělesného povrchu (BSA) adalimumabu do maximální dávky 40 mg, nebo placebo každý druhý týden po dobu 12 týdnů. Po dvojité zaslepeném období následovalo otevřené období (OL), během kterého pacienti dostávali 24 mg/m<sup>2</sup> 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 ořlových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

### 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, byli předčasně zařazeni do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávali subkutánně 40 mg adalimumabu a byli poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považováni 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 13).



**Tabulka 13**  
**Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující**  
**spondylitidou – studie AS I redukce symptomů**

odpověď <sup>a</sup>	placebo N = 107	adalimumab N = 208
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> stanovení stupně ankylozující spondylitidy (assessments in ankylosing spondylitis)

<sup>b</sup> Bath ankylosing spondylitis disease activity index

Pacienti léčení přípravkem Halimatoz vykazovali 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, dvojitě 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, dvojitě 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, dvojitě 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 placebu), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali  $\geq 1$  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 dvojitě 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 14).

**Tabulka 14**  
**Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I**

odpovědi v týdnu 12 – dvojitě zaslepeno	placebo N=94	adalimumab N=91
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3 %	-1,0 %***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI sakroiliakální klouby <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> assessment of SpondyloArthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Bath ankylosing spondylitis disease activity index

<sup>c</sup> ankylosing spondylitis disease activity score

<sup>d</sup> průměrná změna od výchozí hodnoty

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

<sup>f</sup> vysoce citlivé stanovení C-reaktivního proteinu (mg/l)

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

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

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

<sup>j</sup> 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 signifikantě 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.

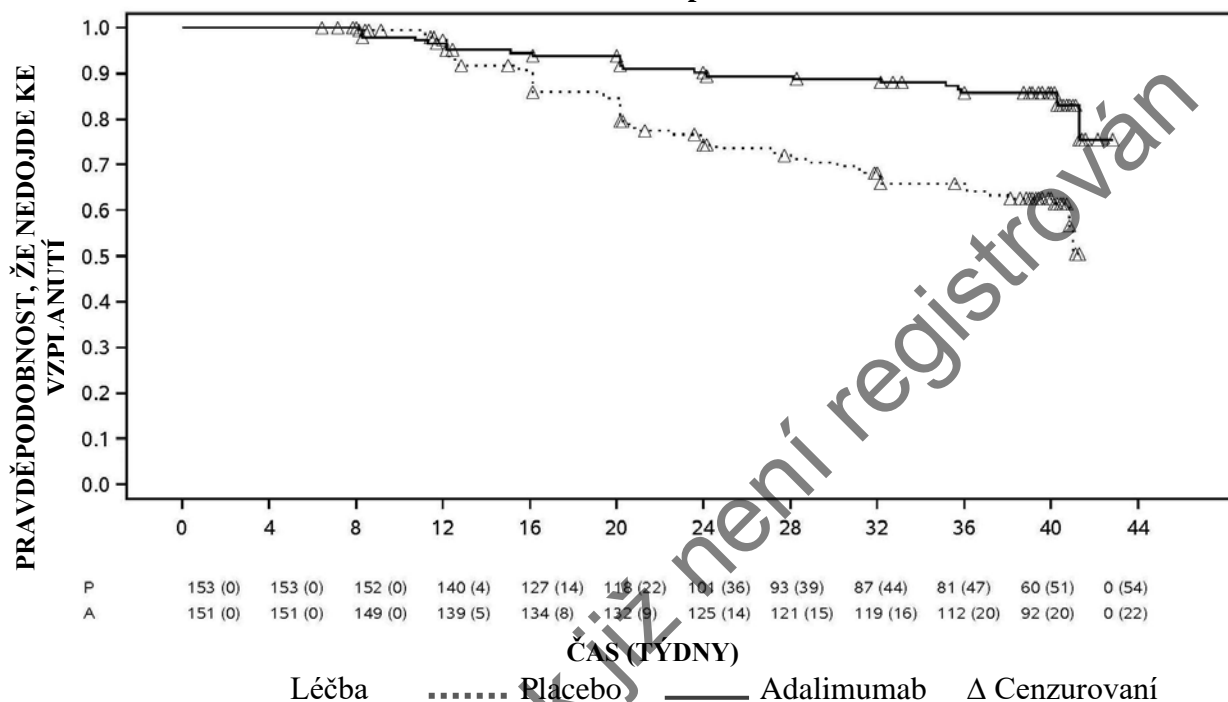
#### Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na  $\geq 2$  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). Subjekty, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojité 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 dvojité 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 15).

**Tabulka 15**  
**Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II**

<b>Dvojitě zaslepená odpověď v týdnu 68</b>	<b>Placebo N=153</b>	<b>adalimumab N=152</b>
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> částečná remise	26,8 %	42,1 %**
ASDAS <sup>c</sup> neaktivní onemocnění	33,3 %	57,2 %***
Částečné vzplanutí <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 %***

<sup>a</sup> Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

<sup>b</sup> Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> 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 studován u pacientů se střední a výraznou 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 otevřené prodloužené fáze studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriatickou artritidou podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu.

**Tabulka 16**  
**Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (procento pacientů)**

odpověď	studie PsA I		studie PsA II	
	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 jako odpověď bez léčby touto látkou.

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 stavu a v týdnu 24 v průběhu dvojité zaslepeného období, kdy pacienti používali buď adalimumab nebo placebo a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a používali 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 studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou ( $\geq 10$  % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  nebo  $\geq 10$ ), 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 studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na ruce 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  $\geq 75$  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 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, 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  $\geq 50$  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 17 a 18).

**Tabulka 17**  
**Studie Ps I (REVEAL) Výsledky účinnosti za 16 týdnů**

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

<sup>a</sup> procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot  
<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo

**Tabulka 18**  
**Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů**

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

<sup>a</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo  
<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. methotrexát  
<sup>c</sup> p<0,01, adalimumab vs. placebo  
<sup>d</sup> 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 jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považování za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA 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 mírné 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 jasnou nebo minimální úroveň odpovědi v PGA, 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 19). Léčba přípravkem Halimatoz 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 19**  
**Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV**

primární cílový parametr	týden 16 placebem kontrolovaná		týden 26 placebem kontrolovaná		týden 52 otevřená
	placebo N=108	adalimumab 40 mg každý druhý týden N=109	placebo N=108	adalimumab 4 0 mg každý druhý týden N=109	adalimumab 4 0 mg každý druhý týden N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F čistý/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo

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

#### *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 20).

**Tabulka 20:**  
**Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů**

	MTX <sup>a</sup> N=37	adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální <sup>c</sup>	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

<sup>a</sup> MTX = methotrexát

<sup>b</sup> p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

<sup>c</sup> 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*

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 11 bodové 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 21). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

**Tabulka 21:**  
**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) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30% snížení bolesti kůže <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> u všech randomizovaných pacientů.

<sup>b</sup> u pacientů s výchozí hodnotou bolesti kůže spojené s HS  $\geq 3$ , na podkladě číselné škály 0–10;

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 22).

**Tabulka 22:**  
**Poměr pacientů<sup>a</sup>, kteří dosáhli HiSCR<sup>b</sup> v týdnech 24 a 36 po opětném přerazení z léčby adalimumabem týdně v týdnu 12**

	<b>placebo (ukončení léčby) N = 73</b>	<b>adalimumab 40 mg každý druhý týden N = 70</b>	<b>adalimumab 40 mg jednou týdně N = 70</b>
týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby.

<sup>b</sup> 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 opětném nasazení adalimumabu 40 mg jednou týdně vrátili na úroveň podobnou té, která byla pozorována před vysazením (56,0 %).

#### *Hidradenitis suppurativa u dospívajících*

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie u adalimumabu. 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*

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)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylcylátů, 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 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 vyřazení, 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 23.

**Tabulka 23**  
**Indukce klinické remise a odpovědí**  
**(Procento pacientů)**

	studie CD I: pacienti dosud neléčení infliximabem			studie CD: 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 24. 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 24**  
**Přetrvávání klinické remise a odpovědi**  
**(procento pacientů)**

	placebo	adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden	adalimumab v dávce 40 mg týdně
<b>týden 26</b>	<b>N =170</b>	<b>N =172</b>	<b>N =157</b>
klinická remise	17 %	40 %*	47 %*
klinická odpověď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dní <sup>a</sup>	3 % (2 z 66)	19 % (11 z 58) **	15 % (11 ze 74) **
<b>týden 56</b>	<b>N =170</b>	<b>N =172</b>	<b>N =157</b>
klinická remise	12 %	36 %*	41 %*
klinická odpověď (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
pacienti v remisi bez užívání steroidů po dobu $\geq 90$ dní <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 týdnu 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 studie 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.

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti úvodní a udržovací léčby s dávkováním v závislosti na tělesné hmotnosti (< 40 kg nebo  $\geq 40$  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 > 3. 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  $\geq 40$  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 25.

**Tabulka 25**  
**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 26. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 27.

**Tabulka 26**  
**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=93	p hodnota*
<b>týden 26</b>			99
klinická remise	38,7 %	28,4 %	0,075
klinická odpověď	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>týden 52</b>			
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 27**  
**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 hodnota <sup>1</sup>
<b>vysazení kortikosteroidů</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>vysazení imunomodulátorů<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>remise píštělí<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

<sup>2</sup> léčba imunosupresivou může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď

<sup>3</sup> 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*

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  $\leq 2$  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 přípravek Halimatoz a kteří dosáhli remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 28.

**Tabulka 28**  
**Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II**  
**(procento pacientů)**

	<b>placebo</b>	<b>adalimumab 40 mg každý druhý týden</b>
týden 52	<b>N =246</b>	<b>N =248</b>
klinická odpověď	18 %	30 %*
klinická remise	9 %	17 %*
slizniční hojení	15 %	25 %*
remise bez steroidů po $\geq 90$ dnů <sup>a</sup>	6 %	13 %*
	<b>(N =140)</b>	<b>(N =150)</b>
týden 8 a 52		
udržení odpovědi	12 %	24 %**
udržení remise	4 %	8 %*
udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

klinická remise je definována jako Mayo skóre  $\leq 2$  bez podskóre  $> 1$ ;

klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS]  $\geq 1$  nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

\*  $p < 0,05$  párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

\*\*  $p < 0,001$  párovné porovnání hodnot u adalimumabu versus placebo

<sup>a</sup> 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  $\geq 90$  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 bylo 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 nejlepší korigované zrakové ostrosti (BCVA).

Pacienti, kteří dokončili studie UV I a UV II, byli vhodní k zařazení do nekontrolovaného dlouhodobého prodloužení studie s původně plánovanou délkou trvání 78 týdnů. Pacienti mohli používat studijní léčbu po týdnu 78 až do doby, než byl k dispozici adalimumab.

#### 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 29). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2).

**Tabulka 29**  
**Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II**

analýza léčba	N	selhání N (%)	střední doba do selhání (měsíce)	HR <sup>a</sup>	CI 95% pro HR <sup>a</sup>	p hodnota <sup>b</sup>
<b>doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I</b>						
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
<b>doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II</b>						
primární analýza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	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.

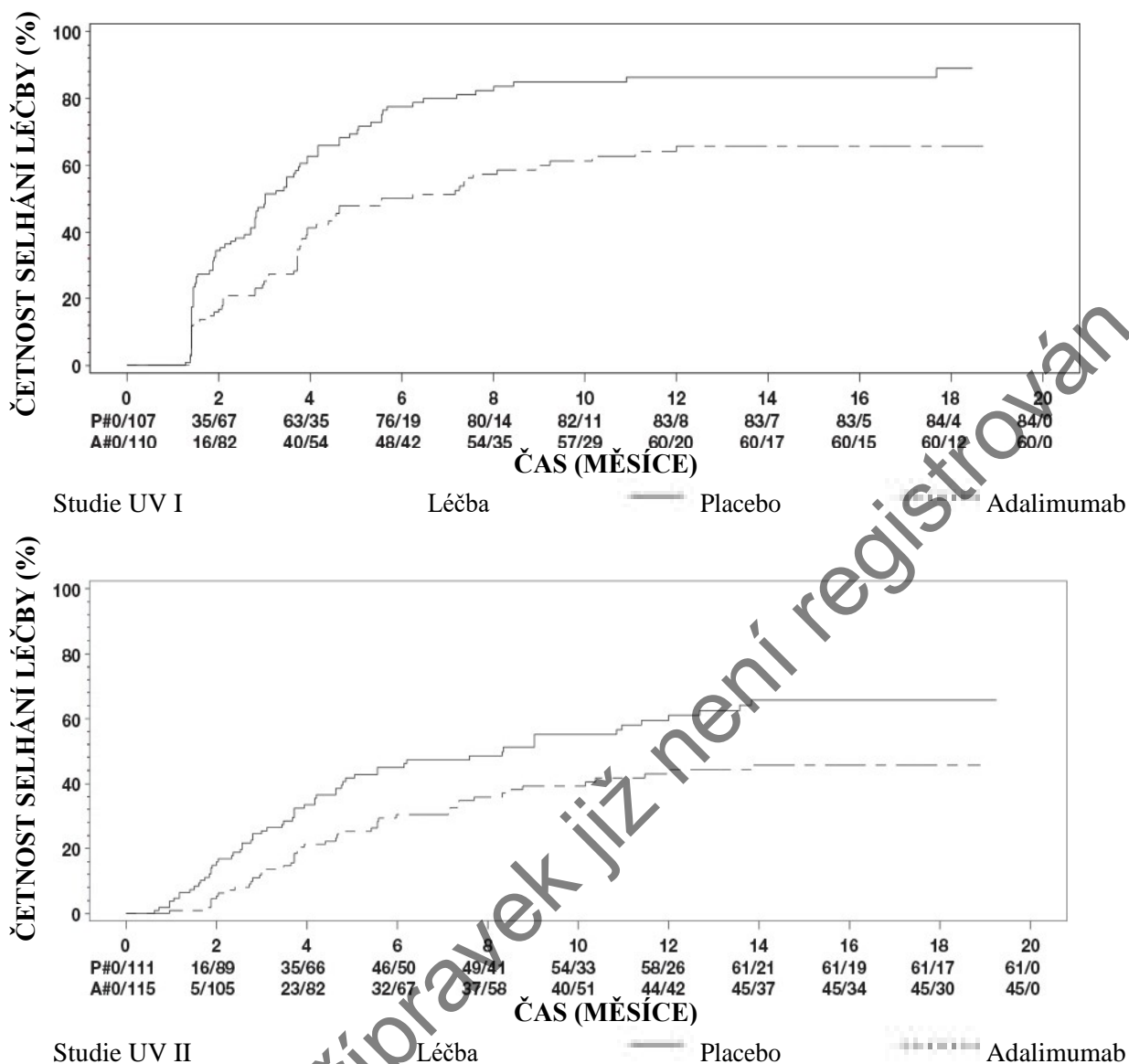
<sup>a</sup> HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik faktorem, jako je léčba.

<sup>b</sup> 2stranná P hodnota z log rank testu.

<sup>c</sup> 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, ale ostatní důvody byly početně 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 odchylek nebo 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 (80,3 %) 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 88,6 % očí v týdnu 78. Údaje po týdnu 78 byly obecně v souladu s těmito výsledky, ale počet zařazených subjektů po této době klesl. Celkově z pacientů, kteří 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.

### Uveitida u pediatrických pacientů

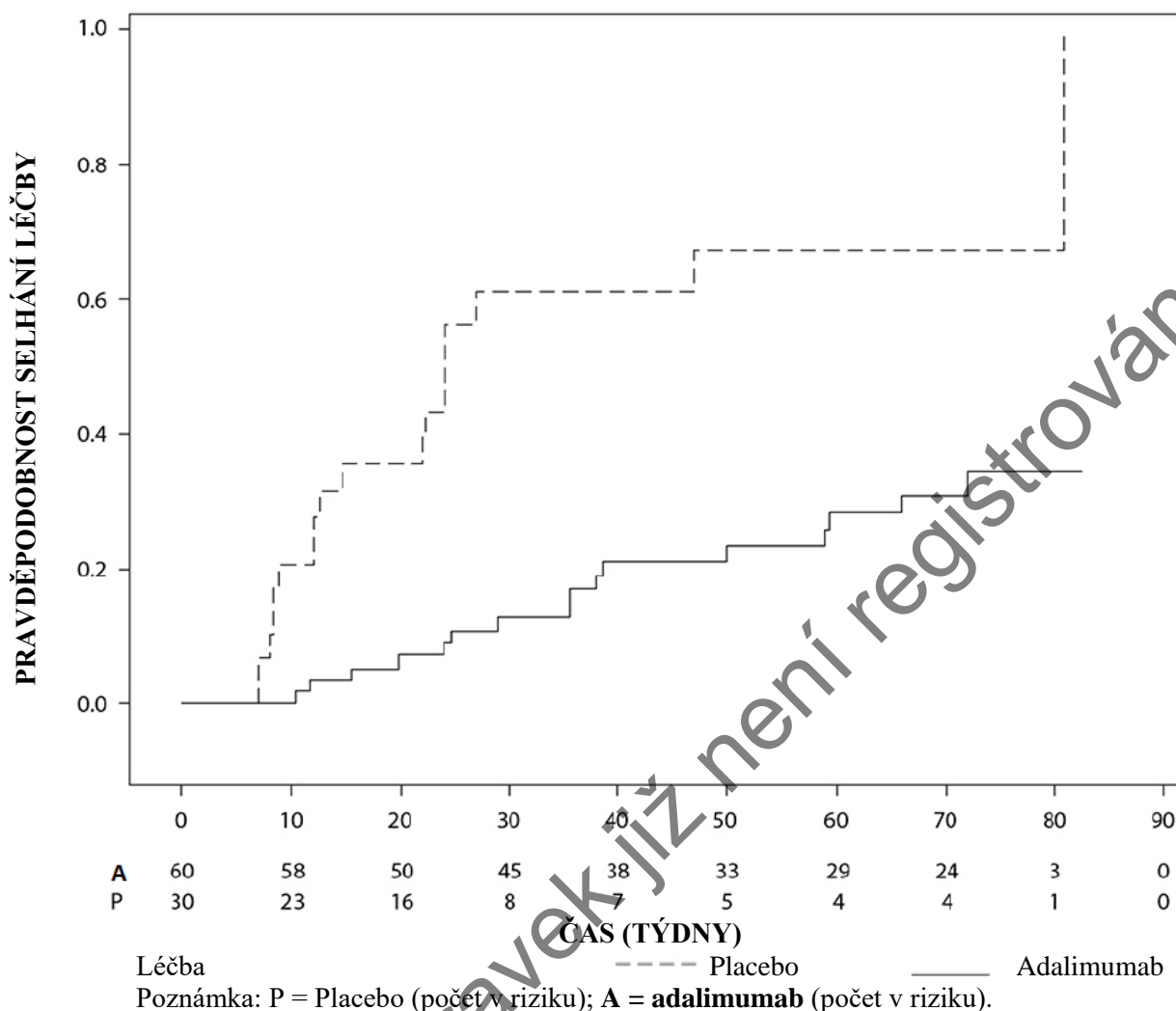
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo,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



### Imunogenita

Během léčby adalimumabem se mohou vyvinout 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím adalimumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s ulcerózní kolitidou (viz bod 4.2, informace o použití u pediatrické populace).

## **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 představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

Po subkutánním podání 40 mg adalimumabu každý druhý týden byla průměrná nejnižší koncentrace v ustáleném stavu přibližně 5  $\mu\text{g/ml}$  (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9  $\mu\text{g/ml}$  (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  $\text{mg/m}^2$  (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48)  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/mL}$  (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  $\text{mg/m}^2$ , byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

Po podání dávky 24  $\text{mg/m}^2$  (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnižší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  při současném podávání methotrexátu.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5  $\mu\text{g/ml}$ .

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

Po podání 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné ( $\pm$ SD) nejnižší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty  $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$ .

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u dospělých pacientů s hidradenitis suppurativa dosaženo nejnižších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8  $\mu\text{g/ml}$  v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10  $\mu\text{g/ml}$  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 dospívajících 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 v týdnu 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 týdnu 0, následované dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 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 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 nejnižší (±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 nejnižší (±SD) koncentrace 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 nejnižší 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 (±SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, jednou týdně) a 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, jednou týdně).

U pacientů s ulcerózní kolitidou, jimž byla podána úvodní dávka 160 mg adalimumabu, následovaná dávkou 80 mg adalimumabu v týdnu 2, byly dosaženy nejnižší koncentrace adalimumabu přibližně 12 µg/ml během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 µg/ml byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

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

#### 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).

### 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 studováno 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 podání 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**

Kyselina adipová  
Monohydrát kyseliny citronové  
Chlorid sodný  
Mannitol  
Polysorbát 80  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

Jednotlivé předplněné injekční stříkačky nebo předplněná pera přípravku Halimatoz lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 21 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 21 dní.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití

Halimatoz se dodává ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou, jehlou z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Balení 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

### Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce na jedno použití

Halimatoz se dodává ve stříkačce z čirého skla typu I na jedno použití s pryžovou zátkou, jehlou z nerezové oceli s automatickou ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Balení 1 a 2 předplněných injekčních stříkaček v blistru

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček v blistru

### Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru SensoReady na jedno použití

Halimatoz se dodává v předplněné injekční stříkačce na jedno použití sestavené do pera trojúhelníkového tvaru s transparentním okénkem a štítkem (pero SensoReady). Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou z nerezové oceli, vnitřním pryžovým krytem jehly a pryžovou zátkou. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Balení 1 a 2 předplněných per

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Úplný návod k použití naleznete v příbalové informaci, bod 7 „Návod k použití“.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly  
EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly

EU/1/18/1288/001

EU/1/18/1288/002

EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/18/1288/004

EU/1/18/1288/005

EU/1/18/1288/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. července 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

Léčivý přípravek již není registrován



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/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/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Catalent Biologics  
1300 S. Patterson Drive  
Bloomington  
Indiana  
47403  
USA

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
RAKOUSKO

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
RAKOUSKO

**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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

**Informační kartičky** obsahují následující klíčové části:

- léčba přípravkem Halimatoz může zvýšit riziko:
  - infekcí, včetně tuberkulózy
  - rakoviny
  - problémů nervového systému
  - očkování

Léčivý přípravek již není registrován

Léčivý přípravek již není registrován

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna 0,4 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Injekční roztok

2 předplněné injekční stříkačky

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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**

Netřepejte

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/007 2 předplněné injekční stříkačky

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 20 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**

Halimatoz 20 mg  
injekce  
adalimumab

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SANDOZ a Novartis Division

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

s.c.  
20 mg / 0,4 ml

Léčivý přípravek již není registrován



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Halimatoz 20 mg injekce  
adalimumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**Injekční roztok**

1 předplněná injekční stříkačka

**2 předplněné injekční stříkačky**

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

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**

Netřepajte

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabici, aby byly přípravky chráněny 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/001 1 předplněná injekční stříkačka  
EU/1/18/1288/002 2 předplněné injekční stříkačky

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**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

### KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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

Netřepejte

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/003 6 předplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**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 PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna 0,8 ml předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekce.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**Injekční roztok**

2 předplněné injekční stříkačky

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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**

Netřepejte

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/003 6 přeplněných injekčních stříkaček (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 40 mg / 0,8 ml  
injekce  
adalimumab

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SANDOZ a Novartis Division

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

s.c.

Léčivý přípravek již není registrován



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Halimatoz 40 mg injekce  
adalimumabum  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**Injekční roztok**

1 předplněné pero (SensoReady)

**2 předplněná pera (SensoReady)**

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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**

Netřepejte

**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.  
Uchovávejte předplněná pera 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/004 1 předplněné pero  
EU/1/18/1288/005 2 předplněná pera

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**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

### KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (VČETNĚ „BLUE BOX“)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru  
adalimumabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 6 (3 balení po 2) předplněných per (SensReady)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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

Netřepejte

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/006 6 předplněných per (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**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 PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ „BLUE BOX“)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru  
adalimumabum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedno 0,8 ml předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Pomocné látky: kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, voda pro injekci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

**Injekční roztok**

2 předplněná pera (SensoReady)

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.  
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**

Netřepejte

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1288/006 6 předplněných per (3 balení po 2)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Halimatoz 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ETIKETA NA PERU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Halimatoz 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**

**6. JINÉ**

Léčivý přípravek již není registrován



Léčivý přípravek již není registrován

**B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek používat, protože obsahuje důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) předtím, než bude u Vašeho dítěte zahájena léčba přípravkem Halimatoz, a během léčby tímto lékem. Vy nebo Vaše dítě mějte tuto informační kartičku během léčby a 4 měsíce po poslední injekci Vašeho dítěte přípravku Halimatoz vždy při sobě.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého 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 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 Halimatoz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Halimatoz používat
3. Jak se přípravek Halimatoz používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Halimatoz uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### 1. Co je přípravek Halimatoz a k čemu se používá

Přípravek Halimatoz obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Halimatoz je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientů
- Crohnova choroba u pediatrických pacientů
- neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Léčivá látka v přípravku Halimatoz, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF $\alpha$  přípravek Halimatoz blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

#### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění

kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Halimatoz.

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení 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 Halimatoz se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky nanášené na kůži a léčba pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

#### Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Halimatoz.

#### Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Halimatoz tento zánět zmírňuje.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě

- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka. Vašemu dítěti mohou být nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, Vaše dítě dostane ke zmírnění projevů jeho onemocnění přípravek Halimatoz.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Halimatoz používat**

### **Nepoužívejte přípravek Halimatoz**

- jestliže má Vaše dítě alergii na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud Vaše dítě vykazuje 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) svého 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 Halimatoz se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### Alergická reakce

- Jestliže má Vaše dítě alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Halimatoz a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

#### Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Halimatoz na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Halimatoz může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve).
- Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

#### Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Halimatoz lékař vyšetří Vaše dítě, zda se u něj nevyskytly příznaky tohoto onemocnění. 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 informační kartičky Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že Vaše dítě podstoupilo preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka) nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

#### Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud Vaše dítě žilo v oblastech nebo cestovalo do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

#### Virus hepatitidy B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má Vaše dítě aktivní HBV infekci nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to svému lékaři. Váš lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud Vaše dítě užívá jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

#### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že je Vaše dítě léčeno přípravkem Halimatoz. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

## Demyelinizační onemocnění

- Jestliže Vaše dítě má nebo se u něj rozvíjí demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda může být léčeno přípravkem Halimatoz. Pokud se u Vašeho dítěte objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znečítlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

## Očkovací látka

- Určitě očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Halimatoz podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než bude Vaše dítě očkováno. Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Halimatoz. Pokud Vaše dcera používá přípravek Halimatoz během těhotenství, její dítě může být náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co Vaše dcera dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři jejího dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vaší dceři byl přípravek Halimatoz v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

## Srdeční selhání

- Je důležité, abyste sdělil(a) svému 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 Halimatoz, musí být lékařem pečlivě sledován stav 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 svého lékaře.

## Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

## Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány 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 (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Halimatoz, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Halimatoz.
- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li léčba blokátorem TNF vhodná.

## Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Halimatoz k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

### Děti a dospívající

- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s ložiskovou psoriázou nebo ulcerózní kolitidou, pokud je mladší 4 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s Crohnovou chorobou, pokud je mladší 6 let.
- Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku 40 mg, pokud je požadovaná dávka jiná než 40 mg.

### Další léčivé přípravky a přípravek Halimatoz

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná budete užívat.

Přípravek Halimatoz lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Vaše dítě nesmí přípravek Halimatoz z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

### Těhotenství a kojení

- Vaše dítě má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Halimatoz
- Pokud je Vaše dcera těhotná, domnívá se, že může být těhotná nebo plánuje otěhotnět, požádejte jejího lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Halimatoz 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 přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Halimatoz lze podávat během kojení. Pokud Vaše dcera přípravek Halimatoz používala během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala jejího dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním jejího dítěte, že Vaše dcera během těhotenství používala přípravek Halimatoz (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Halimatoz může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Halimatoz se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

### Přípravek Halimatoz obsahuje sodík

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

### 3. Jak se přípravek Halimatoz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Halimatoz je k dispozici jako 40mg pero a 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

<b>Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

<b>Entezopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

<b>Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

<b>Crohnova choroba u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	<p>Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), po níž následuje o dva týdny později dávka 40 mg.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

<b>Neinfekční uveitida u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Halimatoz se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).



Podrobné pokyny, jak sám (sama) máte podat injekci přípravku Halimatoz jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Halimatoz, než jste měl(a)**

Pokud jste dítěti náhodně aplikoval(a) přípravek Halimatoz častěji, než mu bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste svému dítěti podal(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 Halimatoz**

Pokud zapomenete svému dítěti podat injekci, měl(a) byste ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté podejte dítěti další dávku v původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Halimatoz**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Halimatoz přerušit, musíte konzultovat s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se 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 nebo déle po poslední dávce přípravku Halimatoz.

**Vyhleďte ihned lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- 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 je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

**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 nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;

- bolest svalů.

### Časté (mohou postihnout až 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 oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- 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;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- 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 a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění 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 až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce

- a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené 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 nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).

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;
- zvýšení jaterních enzymů.

**Časté** (mohou postihnout až 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 až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytuje kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i 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 Halimatoz uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Netřepejte.

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 přípravek Halimatoz při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční 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 lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Halimatoz obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda pro injekci.

### Jak přípravek Halimatoz vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Halimatoz 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pro použití u pediatrických pacientů je dodáván jako 0,4 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého až slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Halimatoz je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,4 ml roztoku.

Krabička obsahuje 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Halimatoz.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Halimatoz je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero (Sensoready).

### Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH

Biochemiistr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

### **Výrobce**

Sandoz GmbH Schaftenu  
Biochemiistr. 10  
6336 Langkampfen  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

### **Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

### **France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

### **Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 480 2890

### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

### **România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

### **Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Ireland**  
Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Slovenská republika**  
Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Italia**  
Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Suomi/Finland**  
Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**Κύπρος**  
Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**United Kingdom**  
Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

**Latvija**  
Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

### **Další zdroje informací**

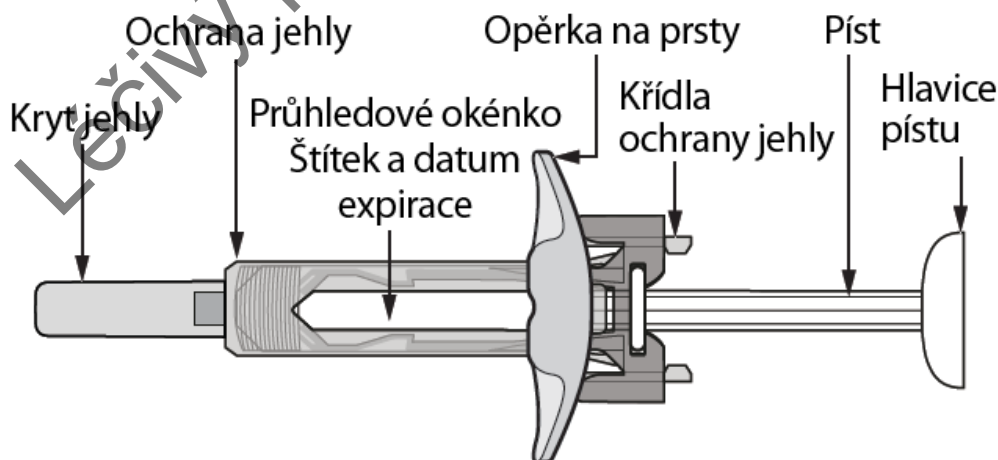
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **7. Návod k použití**

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Halimatoz si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat předplněná injekci pomocí stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

**Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Halimatoz**



*Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty*

### Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) stříkačku použít.
- **nepoužíval(a)** stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **nikdy nenechával(a)** stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- **netřepal(a)** stříkačkou.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křidel ochrany jehly. Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy. **Neodstraňujte** opěrku na prsty před podáním injekce.
- přípravek Halimatoz podala(a) injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** stříkačku **opakovaně**. Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

### Jak přípravek Halimatoz uchovávat?

- Uchovávejte krabičku se stříkačkami v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Halimatoz uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Stříkačky chraňte před mrazem.

**Uchovávejte přípravek Halimatoz a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.**

### Co potřebujete k podání injekce?

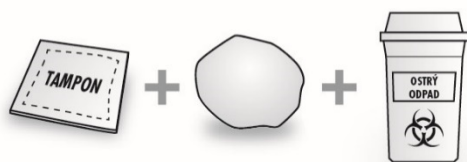
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Halimatoz (viz obrázek A). Každá stříkačka obsahuje 20 mg / 0,4 ml přípravku Halimatoz.

Krabička neobsahuje (viz obrázek B):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty

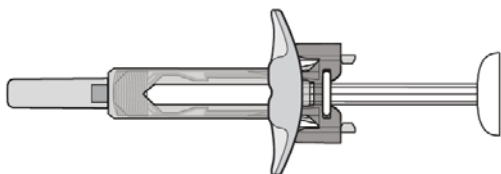


Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

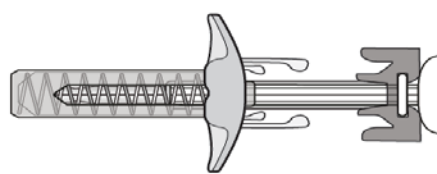


Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

### Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – stříkačka je připravena k použití



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

- V tomto nastavení **NENÍ** ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz obrázek C).
- V tomto nastavení je ochrana jehly **AKTIVOVÁNA**.
- **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku (viz obrázek D).

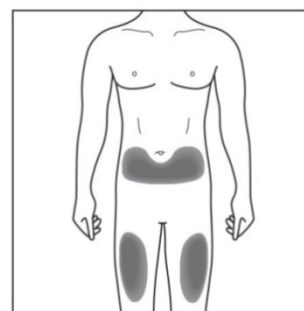
### Příprava stříkačky

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte blistr obsahující stříkačku z lednice a ponechte ho zavřený na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
- Vyjměte stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý až slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescenční. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- Nepoužívejte stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte stříkačku a obal od ní do lékárny.
- Podívejte se na datum expirace (EXP) na stříkačce. Stříkačku nepoužívejte, pokud datum expirace již vypršelo.

**Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.**

#### 1. Volba místa injekce:

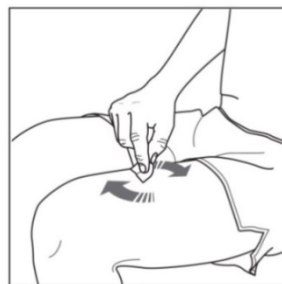
- Doporučeným místem injekce je přední strana steh. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz obrázek E).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek E: vyberte místo injekce

#### 2. Očištění místa injekce:

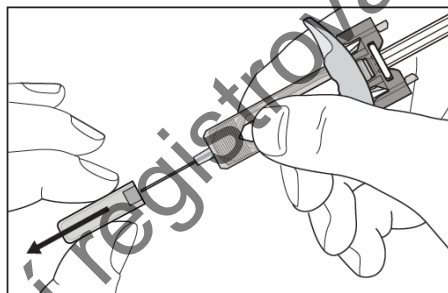
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Pomocí krouživých pohybů očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte oschnout (viz *obrázek F*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



Obrázek F: očistěte místo injekce

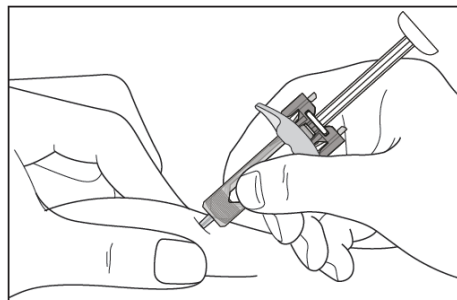
### 3. Podání injekce:

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte ze stříkačky (viz *obrázek G*.)
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



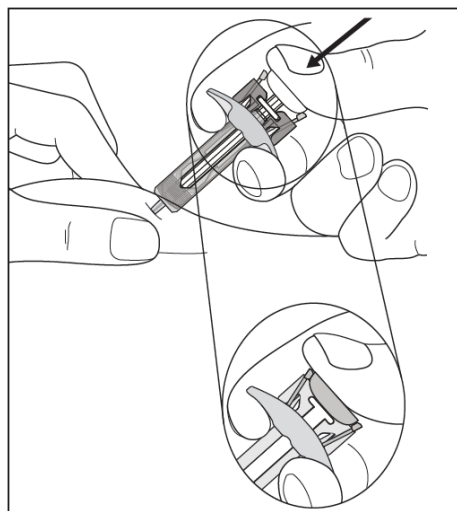
Obrázek G: stáhněte kryt jehly

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz *obrázek H*).
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.



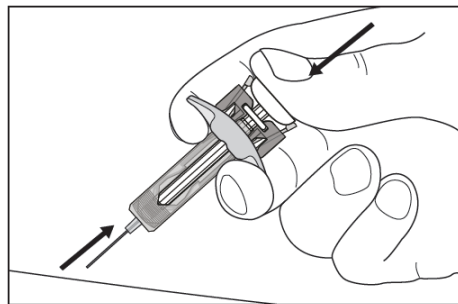
Obrázek H: vpíchněte jehlu

- Držte stříkačku, jak je znázorněno (viz *obrázek I*).
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, dokud to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně zatlačený a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



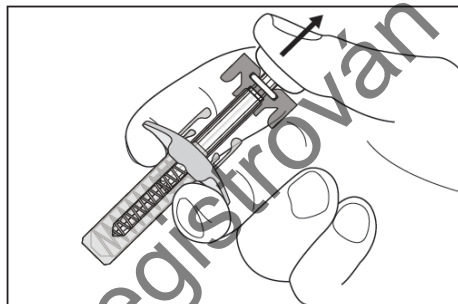
Obrázek I: držte stříkačku

- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz obrázek J).



Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně

- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz obrázek K).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

#### 4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- 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. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



**Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Halimatoz.**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

adalimumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**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 informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Halimatoz a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Halimatoz 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 Halimatoz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Halimatoz používat
3. Jak se přípravek Halimatoz používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Halimatoz uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### 1. Co je přípravek Halimatoz a k čemu se používá

Přípravek Halimatoz obsahuje léčivou látku adalimumab, která působí na imunitní (obraný) systém těla.

Přípravek Halimatoz je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Halimatoz, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF $\alpha$  přípravek Halimatoz blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

### Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Halimatoz 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 tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Halimatoz.

Přípravek Halimatoz je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Halimatoz může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Halimatoz se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Halimatoz podávat samostatně.

### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Halimatoz.

### 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 Halimatoz 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 nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

### Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drobení 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 Halimatoz se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Halimatoz 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 pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

## Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Halimatoz může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

## Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající 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. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Halimatoz pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Halimatoz.

## Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Halimatoz 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 tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

## Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

## Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry, které se pohybuji v zorném poli). Přípravek Halimatoz tento zánět zmírňuje.

Přípravek Halimatoz 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.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Halimatoz používat**

### **Nepoužívejte přípravek Halimatoz**

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené s oslabeným imunitním systémem). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytnou 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 Halimatoz se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Halimatoz a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. běrcový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Halimatoz na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Halimatoz můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

### Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Halimatoz 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 informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se běžně vyskytují plísnivé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

### 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. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

### Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Halimatoz náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známám infekce během léčby přípravkem Halimatoz. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Halimatoz. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Halimatoz. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znečítlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

### Očkovací látka

- Určitě očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Halimatoz podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Halimatoz. Pokud přípravek Halimatoz používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Halimatoz 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 Halimatoz, 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 bojují proti infekcím nebo pomáhají při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

### Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány 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 (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Halimatoz, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných



případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Halimatoz.

- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

### Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Halimatoz k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

### **Děti a dospívající**

- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s ložiskovou psoriázou nebo ulcerózní kolitidou, pokud je mladší 4 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s Crohnovou chorobou, pokud je mladší 6 let.
- Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku 40 mg, pokud je požadovaná dávka jiná než 40 mg.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Halimatoz**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Halimatoz lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Halimatoz nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím 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 Halimatoz
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Halimatoz 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 přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Halimatoz lze podávat během kojení. Pokud jste přípravek Halimatoz používala 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 Halimatoz (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Halimatoz může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Halimatoz se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

### Přípravek Halimatoz obsahuje sodík

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

### 3. Jak se přípravek Halimatoz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Halimatoz je k dispozici jako 40mg pero nebo 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

<b>Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Halimatoz pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Halimatoz samostatně.  Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Halimatoz nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Halimatoz jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností od 10 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

<b>Entezopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

<b>Psoriáza</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Halimatoz musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Vaš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.</p>	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.</p>	<p>Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.</p> <p>Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.</p>

<b>Crohnova choroba</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	<p>Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.</p>

<b>Crohnova choroba u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	<p>Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

<b>Ulcerózní kolitida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Neinfekční uveitida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Halimatoz může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Halimatoz se může podávat i samostatně.  Injekční aplikace přípravku Halimatoz musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Halimatoz se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám (sama) podat injekci přípravku Halimatoz jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Halimatoz, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Halimatoz častěji, než Vám bylo předepsáno, 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 Halimatoz**

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Halimatoz**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Halimatoz 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 nebo déle po poslední dávce přípravku Halimatoz.

**Vyhleďte ihned lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- 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 je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

**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 nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

**Časté** (mohou postihnout až 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 oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;

- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- 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;
- otoky (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

#### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- 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 a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;



- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (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;
- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění 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 až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené 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 nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).

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;
- zvýšení jaterních enzymů.

**Časté** (mohou postihnout až 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 až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

**Vzácné** (mohou postihnout až 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 i 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 Halimatoz uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na štítku/blístru/kraabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Netřepejte.

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 přípravek Halimatoz při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněnou injekční 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 lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Halimatoz obsahuje**

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Halimatoz vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako 0,8 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého až slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Halimatoz je dodáván jako stříkačka na jedno použití z čirého skla typu I s jehlou z nerezové oceli a ochranou jehly s opěrkou na prsty, pryžovým krytem jehly a plastovým pístem. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněné injekční stříkačky s přípravkem Halimatoz.

Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček s přípravkem Halimatoz.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Halimatoz je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero (SensoReady).

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

### **Výrobce**

Sandoz GmbH Schafteuau  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 11 11

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

## Latvija

Sandoz d.d. Pārštāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 892 006

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

### Další zdroje informací

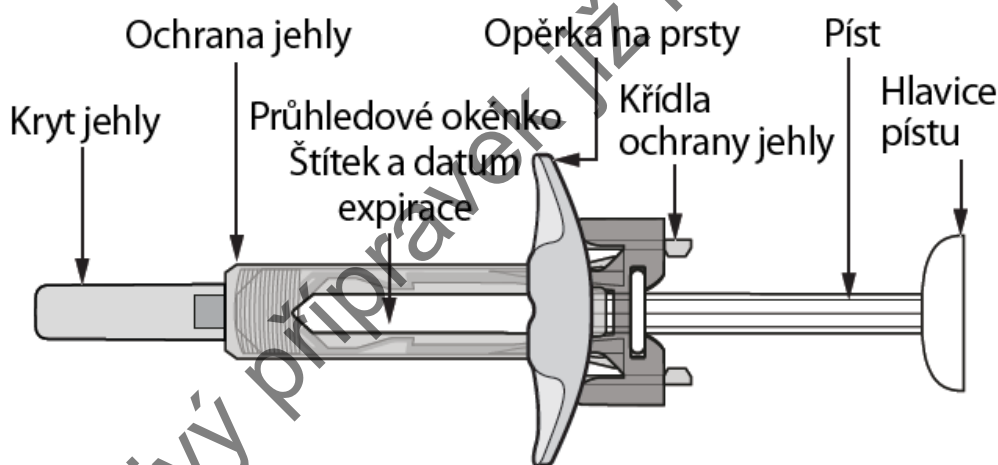
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Halimatoz si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Vaš lékař ukáže, jak správně připravit a podat předplněná injekci pomocí stříkačky. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

### Předplněná injekční stříkačka na jedno použití s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty s přípravkem Halimatoz



Obrázek A: Předplněná injekční stříkačka s ochranou jehly a přidanou opěrkou na prsty

#### Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) stříkačku použít.
- **nepoužíval(a)** stříkačku, pokud je spoj na blistru porušen, protože pak by použití stříkačky nemuselo být bezpečné.
- **nikdy nenechával(a)** stříkačku bez dozoru na místě, kde s ní mohou ostatní manipulovat.
- **netřepal(a)** stříkačkou.
- v případě, že stříkačku upustíte, ji **nepoužíval(a)**, jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadla bez krytu.
- kryt jehly **neodstraňoval(a)** do doby, než budete injekci podávat.
- dával(a) pozor, abyste se před použitím nedotkl(a) křídel ochrany jehly. Pokud se jich dotknete, může to způsobit, že se ochrana jehly aktivuje příliš brzy. **Neodstraňujte** opěrku na prsty před podáním injekce.

- přípravek Halimatoz podala(a) injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- použitou stříkačku vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte stříkačku opakovaně.** Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

#### Jak přípravek Halimatoz uchovávat?

- Uchovávejte krabičku se stříkačkami v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Halimatoz uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněnou injekční stříkačku vyjmete z lednice a ponecháte ji při pokojové teplotě, **musíte ji použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud ji později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste svou předplněnou stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.
- Uchovávejte stříkačky v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) je použít, abyste je chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte stříkačky v extrémním horku nebo chladu.
- Stříkačky chraňte před mrazem.

**Uchovávejte přípravek Halimatoz a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.**

#### Co potřebujete k podání injekce?

Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Halimatoz (viz obrázek A). Každá stříkačka obsahuje 40 mg / 0,8 ml přípravku Halimatoz.

Krabička neobsahuje (viz obrázek B):

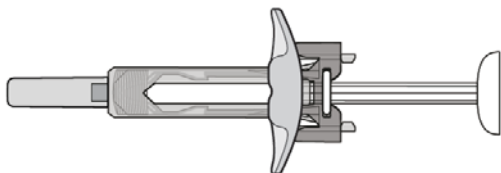
- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty



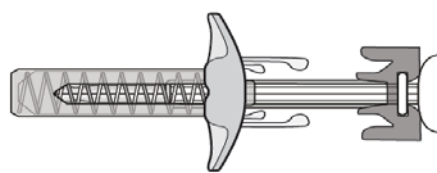
Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

Viz bod „4. Likvidace použitých stříkaček” na konci tohoto návodu k použití.

#### Před podáním injekce



Obrázek C: ochrana jehly není aktivována – stříkačka je připravena k použití



Obrázek D: ochrana jehly je aktivována – nepoužívejte

V tomto nastavení **NENÍ** ochrana

V tomto nastavení je ochrana

- jehly **AKTIVOVÁNA**.
- Stříkačka je připravena k použití (viz *obrázek C*).

- jehly **AKTIVOVÁNA**.
- **NEPOUŽÍVEJTE** stříkačku (viz *obrázek D*).

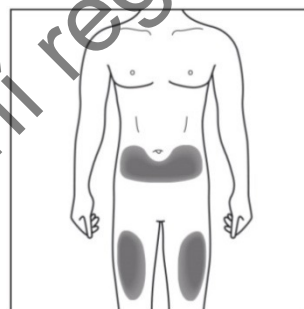
### **Příprava stříkačky**

- Aby byla injekce příjemnější, vyjměte blistr obsahující stříkačku z lednice a ponechte ho zavřený na pracovním stole po dobu 15 až 30 minut, aby dosáhl pokojové teploty.
- Vyjměte stříkačku z blistru.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý až slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescentní. Nepoužívejte, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.
- Nepoužívejte stříkačku, pokud je rozbitá nebo pokud je ochrana jehly aktivována. Vraťte stříkačku a obal od ní do lékárny.
- Podívejte se na datum expirace (EXP) na stříkačce. Stříkačku nepoužívejte, pokud datum expirace již vypršelo.

**Kontaktujte svého lékárníka, pokud stříkačka nesplní některou z výše uvedených kontrol.**

### **1. Volba místa injekce:**

- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz *obrázek E*).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, **NEAPLIKUJTE** injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



*Obrázek E: vyberte místo injekce*

### **2. Očištění místa injekce:**

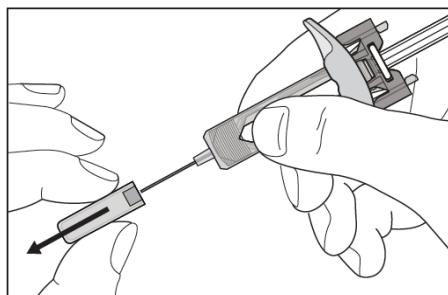
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Pomocí kruživých pohybů očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte oschnout (viz *obrázek F*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



*Obrázek F: očistěte místo injekce*

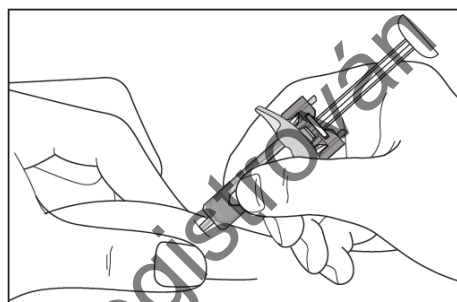
### **3. Podání injekce:**

- Opatrným tažením krytu jehly (rovně) ho odstraníte ze stříkačky (viz *obrázek G.*)
- Kryt jehly zlikvidujte.
- Na konci jehly možná uvidíte kapku roztoku. To je normální.



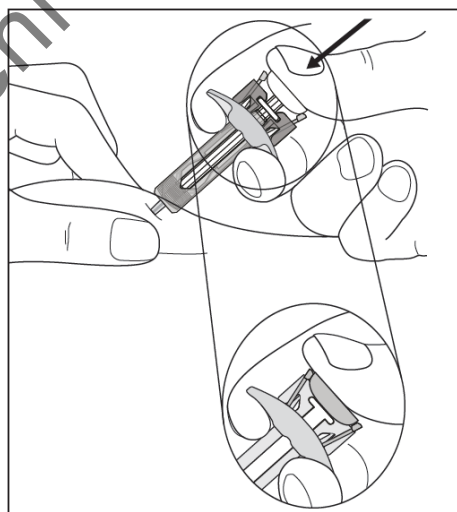
*Obrázek G: stáhněte kryt jehly*

- Lehce sevřete kůži v místě injekce mezi prsty (viz *obrázek H.*)
- Vpíchněte jehlu do kůže, jak je znázorněno.
- Jehlu zatlačte úplně, abyste zajistil(a), že dojde k podání celé dávky přípravku.



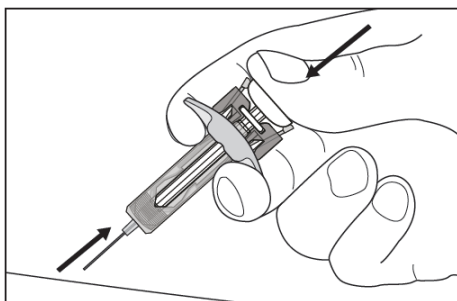
*Obrázek H: vpíchněte jehlu*

- Držte stříkačku, jak je znázorněno (viz *obrázek I.*)
- Pomalu zatlačte na píst dolů tak daleko, dokud to půjde, aby byla hlavice pístu zcela mezi křídly ochrany jehly.
- Píst ponechte úplně zatlačený a stříkačku držte na místě po dobu 5 sekund.



*Obrázek I: držte stříkačku*

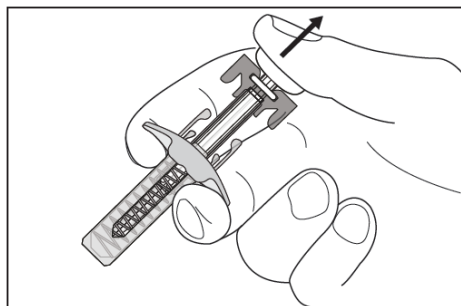
- **Píst ponechte úplně zatlačený** a opatrně vytahujte jehlu ven rovně z místa vpichu injekce a pusťte kůži (viz *obrázek J.*)



*Obrázek J: jehlu vytáhněte rovně*



- Pomalu uvolněte píst a nechte bezpečnostní ochranu jehly automaticky přikrýt nechráněnou jehlu (viz obrázek K).
- V místě injekce se může objevit malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek K: pomalu uvolněte píst

#### 4. Likvidace použitých stříkaček:

- Použité stříkačky vyhodte do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Stříkačky se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- 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. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.



**Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Halimatoz.**

Léčivý přípravek již není registrován

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru Adalimumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**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 informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Halimatoz a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku během Vaší léčby a 4 měsíce po Vaší poslední injekci (nebo Vašeho dítěte) přípravku Halimatoz 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 Halimatoz a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Halimatoz používat
3. Jak se přípravek Halimatoz používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Halimatoz uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

#### 1. Co je přípravek Halimatoz a k čemu se používá

Přípravek Halimatoz obsahuje léčivou látku adalimumab, lék, který působí na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Halimatoz je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- revmatoidní artritida
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
- entezopatická artritida
- ankylozující spondylitida
- axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatická artritida
- psoriáza
- hidradenitis suppurativa
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida a
- neinfekční uveitida

Léčivá látka v přípravku Halimatoz, adalimumab, je monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se váží na specifický cíl v těle.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF $\alpha$ ), která je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF $\alpha$  přípravek Halimatoz blokuje jeho účinky a snižuje zánětlivý proces u těchto onemocnění.

### Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Halimatoz 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 tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Halimatoz.

Přípravek Halimatoz je možné použít rovněž k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy bez předchozí léčby methotrexátem.

Přípravek Halimatoz může zpomalit poškození kloubní chrupavky a kosti způsobené onemocněním a zlepšuje tělesné funkce.

Přípravek Halimatoz se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, může se přípravek Halimatoz podávat samostatně.

### Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida jsou zánětlivá onemocnění kloubů, která se obvykle poprvé objeví v dětství.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí a dospívajících od 2 do 17 let a entezopatické artritidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let. Zpočátku mohou pacienti užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy dostanou pacienti přípravek Halimatoz.

### 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 Halimatoz 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 nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

### Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drobení 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 Halimatoz se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Halimatoz 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 pomocí UV světla neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

## Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů při lupénce (psoriáze).

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Halimatoz může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

## Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhotrvající 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. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Halimatoz pomáhá snižovat počet boláků a nežitů, které máte, a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vám podán přípravek Halimatoz.

## Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Halimatoz 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 tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

## Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Halimatoz se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostanete přípravek Halimatoz.

## Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry, které se pohybují v zorném poli). Přípravek Halimatoz tento zánět zmírňuje.

Přípravek Halimatoz 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.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Halimatoz používat**

### **Nepoužívejte přípravek Halimatoz**

- jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy, sepse (otrava krve) nebo jiných oportunních infekcí (neobvyklé infekce spojené 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 Halimatoz se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Alergická reakce

- Jestliže máte alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Halimatoz a kontaktujte ihned svého lékaře, protože tyto reakce mohou být ve vzácných případech život ohrožující.

### Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé nebo lokalizované infekce (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Halimatoz na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Halimatoz můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte omezenou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi či neobvyklými infekčními organismy a sepsi (otrava krve). Ve vzácných případech mohou být tyto infekce život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

### Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Halimatoz 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 informační kartičky. Pokud jste prodělal(a) tuberkulózu, anebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) svému lékaři. Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, i přes to, že jste podstoupil(a) preventivní léčbu tuberkulózy. 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 (přetrvávající kašel, úbytek na váze, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

### Cestování / opakovaná infekce

- Informujte svého lékaře, pokud jste žil(a) v oblastech nebo cestoval(a) do oblastí, kde se běžně vyskytují plísněvé infekce, jako je histoplasmóza, kokcidióza nebo blastocystóza.
- Informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.

### 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. Adalimumab může reaktivovat (obnovovat) HBV infekce u lidí, kteří jsou nositeli viru. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace HBV infekce život ohrožující.

### Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Halimatoz náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Halimatoz. Je důležité, abyste oznámil(a) svému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky infekce, jako je horečka, poranil(a) jste se, cítíte se unavený(á) nebo máte problémy se zuby.

### Operace nebo stomatologický výkon

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, sdělte svému lékaři, že jste léčen(a) přípravkem Halimatoz. Váš lékař může doporučit dočasné ukončení léčby přípravkem Halimatoz.

### Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které ovlivňuje izolační vrstvu kolem nervů, jako např. roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Halimatoz. Pokud se u Vás objeví některé příznaky, například změny vidění, slabost rukou nebo nohou či znečítlivění nebo brnění v některé části těla, musíte o tom Vašeho lékaře neprodleně informovat.

### Očkovací látka

- Určitě očkovací látky obsahují živé, ale oslabené formy bakterií nebo virů způsobujících onemocnění a nesmí být během léčby přípravkem Halimatoz podávány, aby nezpůsobily infekci. Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a). Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna doporučená očkování určená pro daný věk ještě před zahájením léčby přípravkem Halimatoz. Pokud přípravek Halimatoz používáte během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu asi pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Halimatoz 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 Halimatoz, 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 bojují proti infekcím nebo při zástavě krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledí, ihned se spojte s lékařem. Lékař se může rozhodnout ukončit léčbu.

### Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF byly popsány 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 (druhy rakoviny postihující krevní buňky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Halimatoz, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován závažný specifický typ

lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni léky azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Halimatoz.

- U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožního karcinomu nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající znaménka nebo oblasti poškození změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, se objevily i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měli byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

### Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba přípravkem Halimatoz k příznakům podobajícím se onemocnění zvanému lupus. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

### **Děti a dospívající**

- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, pokud je mladší 2 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s ložiskovou psoriázou nebo ulcerózní kolitidou, pokud je mladší 4 let.
- Přípravek Halimatoz nepodávejte dítěti s Crohnovou chorobou, pokud je mladší 6 let.
- Nepoužívejte předplněné pero 40 mg, pokud je požadovaná dávka jiná než 40 mg.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Halimatoz**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Přípravek Halimatoz lze používat společně s methotrexátem nebo některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata), kortikosteroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Přípravek Halimatoz nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace adalimumabu a rovněž jiných TNF antagonistů a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného rizika infekcí, včetně závažných infekcí a dalších možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím 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 Halimatoz.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Halimatoz 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 přípravek adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které přípravek adalimumab neužívaly.
- Přípravek Halimatoz lze podávat během kojení. Jestliže jste dostávala přípravek Halimatoz

během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.

- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Halimatoz (více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“).

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Halimatoz může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Halimatoz se může objevit pocit točení hlavy (vertigo) a poruchy vidění.

### Přípravek Halimatoz obsahuje sodík

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

### 3. Jak se přípravek Halimatoz používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Halimatoz je k dispozici jako 40mg pero nebo 20mg a 40mg předplněná injekční stříkačka pro pacienty, kterým jsou podávány plné dávky 20 mg a 40 mg.

<b>Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny v jedné dávce	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Halimatoz pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Vás lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Halimatoz samostatně.  Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Halimatoz nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg přípravku Halimatoz jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 10 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se



<b>Entezopatická artritida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se
Dospělí, dospívající a děti od 6 let s tělesnou hmotností 15 kg až menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny	Neuplatňuje se

<b>Psoriáza</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	V léčbě přípravkem Halimatoz musíte pokračovat tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Pokud nebude tato dávka dostatečně účinná, může Vaš lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Ložisková psoriáza</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 40 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do menší než 30 kg	Úvodní dávka 20 mg, následovaná dávkou 20 mg o týden později.  Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.	Neuplatňuje se

<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.</p>	Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o týden později.</p>	<p>Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.</p> <p>Doporučuje se, abyste denně ošetřil(a) postižená místa antiseptiky.</p>

<b>Crohnova choroba</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	<p>Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.</p>

<b>Crohnova choroba u pediatrických pacientů</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	<p>Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovanou dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností menší než 40 kg	<p>Úvodní dávka 40 mg, následovaná dávkou 20 mg jednou za dva týdny počínaje dobou o dva týdny později.</p> <p>Pokud je potřeba rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu, může lékař předepsat úvodní dávku 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den), následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 20 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, může lékař Vašeho dítěte zvýšit dávkování na 20 mg jednou týdně.

<b>Ulcerózní kolitida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	<p>Úvodní dávka je 160 mg (jako čtyři 40mg injekce za den nebo dvě 40mg injekce denně ve dvou po sobě následujících dnech), následovaná dávkou 80 mg (jako dvě 40mg injekce za den) o dva týdny později.</p> <p>Následně poté je obvyklá dávka 40 mg každé dva týdny.</p>	Pokud tato dávka nebude dostatečně účinná, lékař může zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

<b>Neinfekční uveitida</b>		
<b>Věk a tělesná hmotnost</b>	<b>Kolik a jak často užívat?</b>	<b>Poznámky</b>
Dospělí	Úvodní dávka 80 mg (jako dvě 40mg injekce), následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje prvním týdnem po dávce úvodní.	U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Halimatoz může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Halimatoz se může podávat i samostatně.  Injekční aplikace přípravku Halimatoz musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.
Dospívající a děti od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností menší než 30 kg	20 mg jednou za dva týdny s methotrexátem	Váš lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

### **Způsob a cesta podání**

Přípravek Halimatoz se podává injekčně pod kůži (subkutánní injekcí).

Podrobné pokyny, jak si sám(sama) podat injekci přípravku Halimatoz jsou uvedeny v bodě 7 „**Návod k použití**“.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Halimatoz, než jste měl(a)**

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Halimatoz častěji, než Vám bylo předepsáno, 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 Halimatoz**

Pokud si zapomenete podat injekci, měl(a) byste si ji aplikovat ihned, jak si vzpomenete. Poté si podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste si nezapomněl(a) na předchozí dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Halimatoz**

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Halimatoz 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 Halimatoz.

**Vyhleďte ihned lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících známek alergické reakce nebo srdečního selhání:

- silná vyrážka, kopřivka;
- oteklý obličej, ruce, nohy;
- 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 je horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení, pocit slabosti nebo únavy nebo, kašel;
- příznaky nervových potíží, jako například brnění, snížená citlivost, dvojité vidění nebo, slabost horních nebo dolních končetin;
- známky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo otevřená rána, která se nehojí;
- příznaky a projevy naznačující krevní poruchy, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Při používání adalimumabu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

**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 nastudnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- nevolnost a zvracení;
- vyrážka;
- bolest svalů.

**Časté** (mohou postihnout až 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 oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- infekce močových cest;
- plísňové infekce;
- infekce kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo necitlivost;
- migréna;
- příznaky útlaku nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- oční zánět;
- zánět očního víčka a otok oka;
- točení hlavy (vertigo);

- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- návaly horkosti;
- krevní podlitiny (tuhé otoky se sraženou krví);
- kašel;
- astma;
- dýchavičnost;
- 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;
- zánět 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;
- otok (nahromadění tekutiny v těle, které způsobí, že postižená tkáň oteče);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- poruchy hojení.

#### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- neobvyklé infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce), které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním;
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy);
- infekce oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina, včetně rakoviny postihující mízní systém (lymfom) a melanomu (typ rakoviny kůže);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako onemocnění zvané sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- třes;
- neuropatie (postižení nervů);
- mozková mrtvice;
- dvojité vidění;
- ztráta sluchu, zvonění v uších;
- 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 a sraženina v žíle, blokáda krevní cévy;
- plicní onemocnění způsobující dýchavičnost (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;

- otoky tváře;
- zánět žlučníku, žlučnické kameny;
- ztukovatění jater (nahromadění 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 až 1 z 1 000 osob)

- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako záněty očního nervu oka a Guillain-Barré syndrom, onemocnění, které může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- zástava srdečních stahů;
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva (otvor ve stěně střeva);
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace infekce hepatitidy B;
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (život ohrožující reakce s příznaky podobnými chřipce a puchýřnaté vyrážce);
- otoky na tváři spojené 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 nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí).

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;
- zvýšení jaterních enzymů.

**Časté** (mohou postihnout až 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 až 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve).

**Vzácné** (mohou postihnout až 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 i 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 Halimatoz uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Halimatoz po uplynutí doby použitelnosti, která je uvedena na lahvičce/blistru/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Netřepejte.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### Jiná možnost uchování:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat přípravek Halimatoz při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ho znehodnotit.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.



## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Halimatoz obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum. Jedno předplněné pero obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou kyselina adipová, monohydrát kyseliny citronové, chlorid sodný, mannitol, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný a voda pro injekci.

### Jak přípravek Halimatoz vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Halimatoz 40 mg injekční roztok v předplněném peru je dodáván jako 0,8 ml čirého až slabě opalescentního, bezbarvého až slabě nažloutlého roztoku.

Přípravek Halimatoz je dodáván jako předplněná injekční stříkačka na jedno použití sestavená do pera trojúhelníkového tvaru (SensoReady) s transparentním okénkem a štítkem. Stříkačka uvnitř pera je tvořena ze skla typu I, jehlou z nerezové oceli a vnitřním pryžovým krytem jehly. Stříkačka obsahuje 0,8 ml roztoku.

Krabička obsahuje 1 a 2 předplněná pera s přípravkem Halimatoz.  
Vícečetné balení obsahuje 6 (3 balení po 2) předplněných per s přípravkem Halimatoz.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.  
Přípravek Halimatoz je k dostání jako předplněná injekční stříkačka a předplněné pero (SensoReady).

### Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Rakousko

### Výrobce

Sandoz GmbH Schaftenu  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +356 21222872

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 196 40 00

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 010 6133 400

**United Kingdom**

Sandoz Limited  
Tel: +44 1276 69 8020

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

**Další zdroje informací**

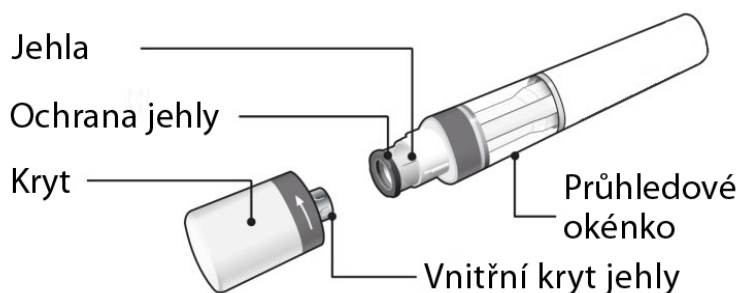
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## 7. Návod k použití

Abyste zabránil(a) možným infekcím a zajistil(a), že tento léčivý přípravek používáte správně, je důležité dodržovat tyto pokyny.

Před podáním injekce s přípravkem Halimatoz si přečtěte tento návod k použití, ujistěte se, že mu rozumíte a víte, jak dodržovat dané pokyny. Před prvním použitím Vám Váš lékař ukáže, jak správně připravit a podat injekci pomocí předplněného pera. Pokud máte nějaké dotazy, zeptejte se svého lékaře.

### Předplněné pero SensoReady na jedno použití s přípravkem Halimatoz



Obrázek A: části pera SensoReady s přípravkem Halimatoz

Na obrázku A je znázorněno pero s odstraněným krytem. Neodstraňujte kryt, dokud nebudete připraven(a) podat injekci.

#### Je důležité, abyste

- **neotvíral(a)** krabičku, dokud nebudete připraven(a) pero použít.
- **nepoužíval(a)** pero, pokud je spoj na krabičce nebo bezpečnostní těsnění pera porušené.
- **nikdy nenechával(a)** pero bez dozoru na místě, kde s ním mohou ostatní manipulovat.
- **netřpal(a)** perem.
- v případě, že pero upustíte, jej nepoužíval(a), jestliže vypadá poškozeně nebo pokud Vám spadlo bez krytu.
- podal(a) přípravek Halimatoz injekcí 15–30 minut po vyjmutí z lednice. Injekce bude příjemnější.
- pero vyhodil(a) ihned po použití. **Nepoužívejte** pero **opakovaně**. Viz bod 8. „**Likvidace použitých per**” na konci tohoto návodu k použití.

#### Jak pero uchovávat?

- Uchovávejte pero v krabičce v lednici při teplotě mezi 2 °C až 8 °C.
- Pokud je to potřeba (například pokud cestujete) je možno přípravek Halimatoz uchovávat při pokojové teplotě po dobu maximálně 21 dní. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile předplněné pero vyjmete z lednice a ponecháte je při pokojové teplotě, **musíte jej použít do 21 dní nebo zlikvidovat**, a to i tehdy, pokud je později vrátíte zpět do lednice. Měl(a) byste si poznamenat datum, kdy jste předplněné pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba pero znehodnotit.
- Uchovávejte pero v původní krabičce, dokud nebudete připraven(a) ho použít, abyste ho chránil(a) před světlem.
- Neuchovávejte pero v extrémním horku nebo chladu.
- Pero chraňte před mrazem.

**Uchovávejte přípravek Halimatoz a všechny ostatní léčivé přípravky mimo dosah dětí.**

### Co potřebujete k podání injekce?

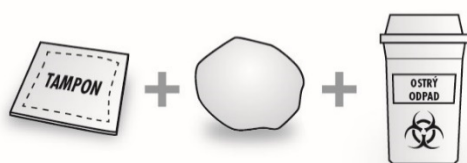
Umístěte následující položky na čistý, rovný povrch.

Krabička obsahuje:

- Předplněné/á pero/a SensoReady s přípravkem Halimatoz (viz obrázek A). Každé pero obsahuje 40 mg / 0,8 ml přípravku Halimatoz.

Krabička neobsahuje (viz obrázek B):

- Tampón s alkoholem
- Vatový tampón nebo gázu
- Nádobu na ostré předměty



Obrázek B: položky, které nejsou obsahem krabičky

Viz „8. Likvidace použitých per“ na konci tohoto návodu k použití.

### Před podáním injekce

#### Příprava pera

- Pokud pero vyjmete z lednice 15 až 30 minut před podáním injekce přípravku Halimatoz a necháte ho dosáhnout pokojové teploty, bude injekce příjemnější.
- Podívejte se na průhledové okénko. Roztok musí být bezbarvý až slabě nažloutlý a také čirý až slabě opalescenčí. **Nepoužívejte**, jsou-li vidět jakékoli částice a/nebo odlišnosti v zabarvení. Pokud máte nějaké obavy týkající se vzhledu roztoku, obraťte se na svého lékárníka o pomoc.



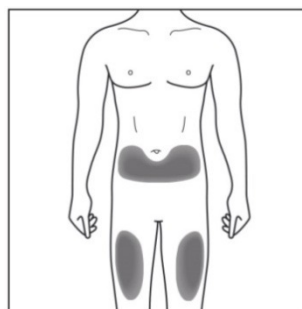
Obrázek C: Bezpečnostní kontrola před injekcí

- Podívejte se na datum expirace (EXP) na svém peru. Pero nepoužívejte, pokud datum expirace již vypršelo.
- Nepoužívejte, pokud je bezpečnostní těsnění zlomené

**Kontaktujte svého lékárníka, pokud pero nesplní některou z výše uvedených kontrol.**

## 1. Volba místa injekce:

- Doporučeným místem injekce je přední strana stehen. Můžete rovněž použít spodní část břicha, ale ne oblast 5 cm okolo pupíku (viz *obrázek D*).
- Při každém podání injekce si vyberte odlišné místo.
- Neaplikujte si injekci do oblastí, kde je kůže citlivá, červená, šupinatá či tvrdá nebo kde jsou modřiny. Vyhněte se oblastem s jizvami nebo striemi. Pokud máte psoriázu, NEAPLIKUJTE injekci přímo do místa s psoriatickými ložisky.



Obrázek D: vyberte místo injekce

## 2. Očištění místa injekce:

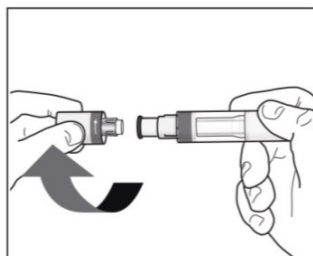
- Dobře si umyjte ruce vodou a mýdlem.
- Pomocí kruživých pohybů očistěte místo injekce pomocí tampónu s alkoholem. Před aplikací injekce nechte místo oschnout (viz *obrázek E*).
- Před aplikací injekce se znovu nedotýkejte očištěné oblasti.



Obrázek E: očistěte místo injekce

## 3. Odstranění krytu pera:

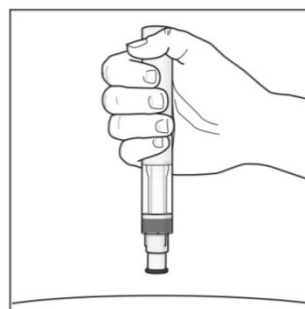
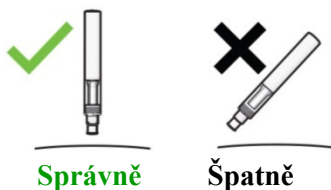
- Kryt odstraňte ve chvíli, kdy jste připraven(a) pero použít.
- Pootočte krytem ve směru šipek (viz *obrázek F*).
- Po odstranění kryt vyhodte. **Nepokoušejte se kryt znovu připevnit.**
- Pero použijte do 5 minut od odstranění krytu.
- Možná uvidíte několik kapek roztoku vytékajícího z jehly. To je normální.



Obrázek F: odstraňte kryt

## 4. Držení pera:

- Pero přiložte pod úhlem 90 stupňů k očištěnému místu injekce (viz *obrázek G*).



Obrázek G: držte pero tímto způsobem

## Podání injekce

### Před podáním injekce si musíte přečíst tyto informace

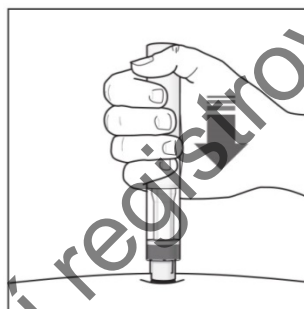
Během podání injekce uslyšíte **2 hlasitá kliknutí**:

- **První kliknutí** znamená, že podání injekce bylo **zahájeno**.
- O několik sekund později **druhé kliknutí** naznačí, že podání injekce je téměř u konce.

Pero musíte držet pevně přitisknuté ke kůži, dokud nevidíte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat.

#### 5. Zahájení podání injekce:

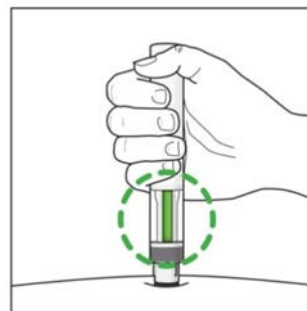
- Zatlačením pera pevně proti kůži zahájíte podání injekce (viz *obrázek H*).
- **První kliknutí** naznačí, že podání injekce bylo zahájeno.
- Pero **držte stále** pevně proti kůži.
- **Zelený indikátor** zobrazuje průběh podávání injekce.



Obrázek H: zahajte podání injekce

#### 6. Ukončení podání injekce:

- Dejte pozor, až uslyšíte **druhé kliknutí**. To naznačuje, že podání injekce je **téměř** u konce.
- Zkontrolujte, že **zelený indikátor** vyplnil okénko a přestal se pohybovat (viz *obrázek I*).
- Pero můžete nyní odstranit.

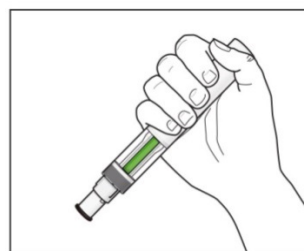


Obrázek I: ukončete podání injekce

### Po podání injekce

#### 7. Zkontrolujte, že zelený indikátor vyplnil okénko (viz obrázek J):

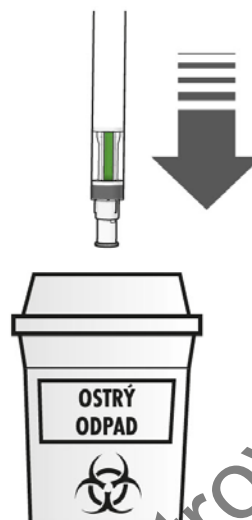
- To znamená, že přípravek byl aplikován. Kontaktujte svého lékaře pokud zelený indikátor není vidět.
- V místě injekce může být malé množství krve. Můžete přitlačit vatový tampón nebo gázu na místo injekce a přidržet po dobu 10 sekund. Místo injekce netřete. V případě potřeby můžete místo injekce překrýt náplastí.



Obrázek J: zkontrolujte zelený indikátor

## 8. Likvidace použitých per:

- Použitá pera vyhod'te do nádoby na ostré předměty (uzavíratelná nádoba odolná proti propíchnutí). Pera se nesmí používat opakovaně kvůli Vaší bezpečnosti a bezpečnosti ostatních.
- Nevyhazujte žádné přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka, jak vyhodit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí. Jakékoli nepoužité produkty nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



**Pokud máte jakékoli dotazy, sdělte je lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře, kteří jsou seznámeni s přípravkem Halimatoz.**

Léčivý přípravek již není registrován