PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 19,1 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý nebo slabě opalescentní, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

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

Entezopatická artritida

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Hulio 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.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Hulio 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.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

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

Dávkování

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

Tabulka 1: Dávka přípravku Hulio u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2: Dávka přípravku Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Tabulka 3: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

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

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

Je-li léčba přípravkem Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

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

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

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:
- < 40 kg: 20 mg jednou týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 5: Dávka přípravku Hulio 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 Hulio 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 přípravku Hulio u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Adalimumab nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

Způsob podání

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

Přípravek Hulio 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).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku.

Infekce

Pacienti užívající tumor nekrotizující faktor (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 adalimumabem. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby adalimumabem 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 Hulio se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby adalimumabem u pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivní léčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů léčených adalimumabem 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, pyelonefritida, septickou arthritis a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního zakončení.

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 Hulio musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná 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 kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Hulio 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 postup 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 Hulio nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k 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 Hulio by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis 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 započetím léčby adalimumabem. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitis B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitis B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Hulio, 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 Hulio 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 adalimumabu 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 Hulio. 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 Hulio 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 Hulio a zahájená 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-antagonisty (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF-antagonisty nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje

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

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli 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 adalimumabem vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Hulio.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou 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 adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem 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 adalimumab podávat s opatrností. adalimumab 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 Hulio ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Hulio nesmí dále pokračovat (viz bod 4.8).

Současné podávání biologických DMARD 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 adalimumabem, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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.

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol
Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek.

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

Polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každé 20mg předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

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).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

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 Hulio.

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, porodní velikost a 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 TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců. Adalimumab má být podáván 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 Hulio podávat během kojení.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adalimumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití adalimumabu se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy (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 klíčových 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 užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu (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 erythematodes 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 tříd orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 6 níže: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 do < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 do < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

Tabulka 6: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce horních a dolních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orální herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), mykotické infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního karcinomu a spinocelulárního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie[1)]
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom[1)], karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže)[1)], Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe[1)]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Lipidy zvýšené
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda[1)], třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizačních poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu[1)], arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie[1)], intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek[1)]
	Vzácné	Plicní fibróza[1)]
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Gastrointestinální krvácení, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva[1)]
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšené jaterní enzymy
	Méně časté	Cholecystitida a cholelitiáza, steatóza jater, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B[1)], autoimunitní hepatitida[1)]
	Není známo	Selhání jater[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy)[1)], kopřivka, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), zlomení nehtu, hyperhidróza, alopecie[1)], pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme[1)], Stevensův-Johnsonův syndrom[1)], angioedém[1)], kožní vaskulitida[1)], lichenoidní kožní reakce[1)]
	Není známo	Zhoršující se stávající známky dermatomyozitidy[1)]
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 erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom[1)]
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace[*]	Velmi časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie[1)]
	Méně časté	Zánět

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti[2)]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

1) včetně údajů ze spontánního hlášení

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

Uveitida

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V klíčových 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 přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V klíčových 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, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 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 klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti), v *porovnání* s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se spinocelulární 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 mediánem délky trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

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

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

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky 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 syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 asymptomatičtí 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.

<u>Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem</u>

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek Hulio 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, VCAM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 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 TNFα. Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická bezpečnost a účinnost

Dospělí s revmatoidní artritidou

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, 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 chorobu 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/methotrexátu (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 placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

Primárním cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď American College of Rheumatology (ACR) 20 ve 24. nebo 26. týdnu. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v 52. týdnu zpomalení progrese onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpověď 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 odpovědi u placebem kontrolovaných studií (procento pacientů)

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

[a] Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů
[b] 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týden
[c] MTX = methotrexát
[**] $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet citlivých 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. Z těchto pacientů 64 (79,0%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 56 pacientů (69,1%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

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

Tabulka 8: Odpovědi ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.

[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu

[c] 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 celkového počtu 542 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 170 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 10 let. Z těchto pacientů 154 (90,6%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo 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 štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progrese v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 9).

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

Tabulka 9: Radiografické průměrné změny za 12 měsíců ve studii RA III

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

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

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

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

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann-Whitneova U testu
[c] 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 progrese (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 % po 52 týdnech a 61,2 % po 10 týdnech) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 % po 52 týdnech a 33,5 % po 10 týdnech, p < 0,001) a monoterapií adalimumabem (50,7 % po 52 týdnech, p < 0,002 a 44,5 % po 10 týdnech, p < 0,001).

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

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 Quesionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem v týdnu 52 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 týdnu 52. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF-36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

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

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

Ložisková psoriáza u dospělých

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

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A používali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali v otevřené fázi studie 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a kteří byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre 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 placebu 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 ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

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

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

Tabulka 11: Studie Ps I (REVEAL) – Výsledky hodnocení účinnosti při 16 týdnech

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

[a] Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot
[b] $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

Tabulka 12: Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky hodnocení účinnosti při 16 týdnech

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

[a] $p < 0,001$ adalimumab versus placebo
[b] $p < 0,001$ adalimumab versus methotrexát
[c] $p < 0,01$ adalimumab versus placebo
[d] $p < 0,05$ adalimumab versus 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 odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,6 % 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 mediánem doby 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 čistou 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) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi „čisté“ nebo „téměř čisté“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % versus 4,3 % [p = 0,014]).

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

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

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

[a] p < 0,001, adalimumab versus placebo

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

Crohnova choroba u dospělých pacientů

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

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 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 ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

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

Tabulka 14: Indukce klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Tabulka 15: Přetrvávání klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

* p < 0,001 párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
** p < 0,02 párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
[a] u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

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

Uveitida u dospělých pacientů

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a 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 16). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v *porovnání* s placebem (viz obrázek 1).

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

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

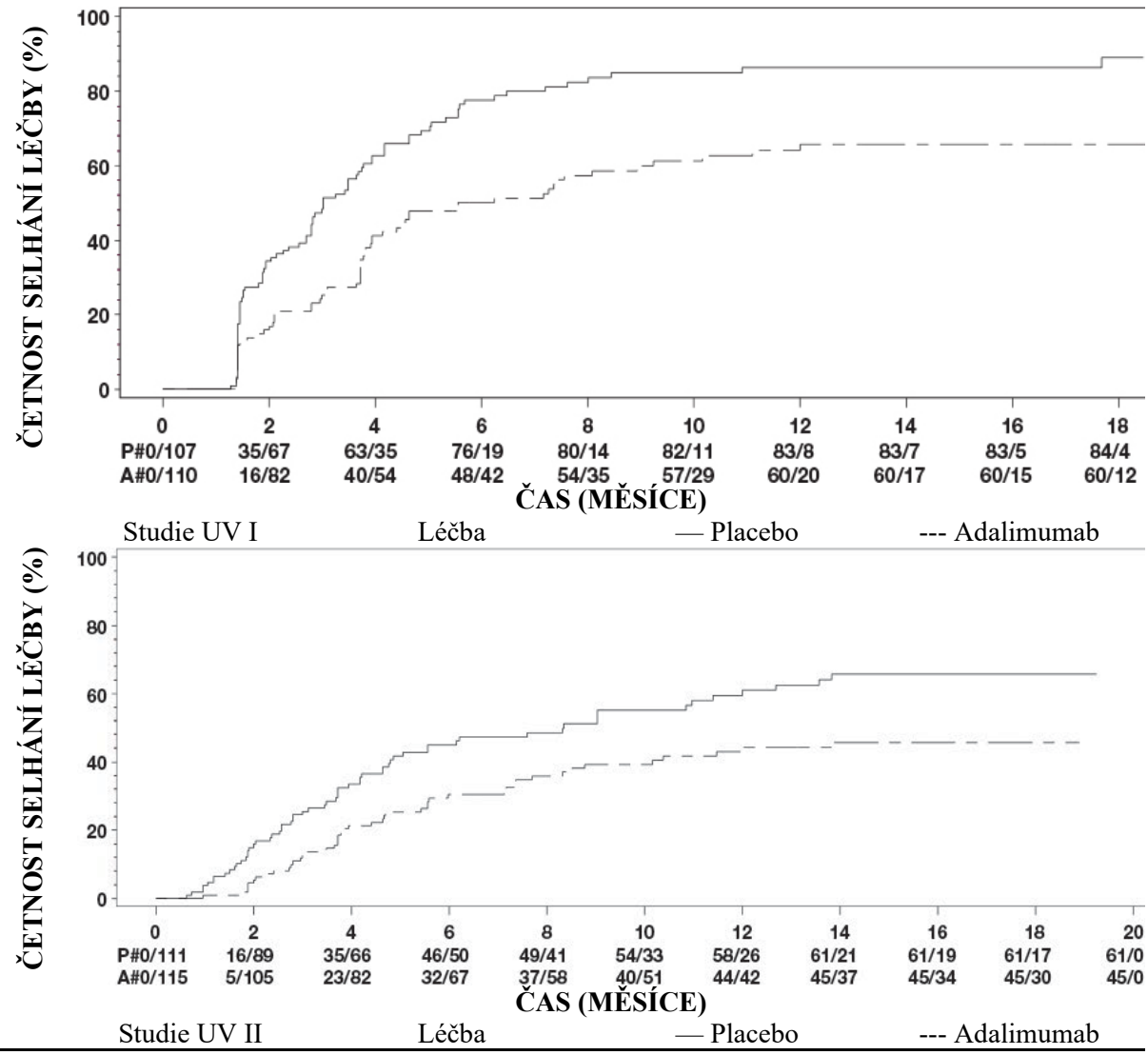
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

[a] HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

[b] 2stranná *p*- hodnota z log-rank testu.

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

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



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

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

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 hodnotitelných pacientů (74%) 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem. Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk ≤ 0,5+, VH stupeň ≤ 0,5+) na současné dávce steroidů ≤ 7,5 mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu 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. Celkem z pacientů, kteří ukončili studii, 18 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

Pacienty hlášené výsledky zahrnující zrakové funkce byly hodnoceny v obou klinických studiích za pomoci NEI VFQ-25. Adalimumab měl početně lepší výsledky ve většině podskóre, přičemž ve studii

UV I byl statisticky významný střední rozdíl zaznamenán všeobecně u zraku, bolesti oka, vidění na blízko, duševního zdraví a celkového skóre, a ve studii UV II všeobecně u zraku a duševního zdraví. Početně nebylo zlepšení zraku vlivem adalimumabu ve studii UV I pozorováno u barevného vidění a ve studii UV II u barevného vidění, periferního vidění a vidění na blízko.

Imunogenita

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.

Vzhledem k tomu, že analýzy imunogenity jsou specifické pro daný přípravek, není srovnání poměrů protilátek s poměry jiných přípravků vhodné.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, 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 adalimumabem. Pacienti zůstávali na stabilních dávkách nesteroidních antirevmatik (NSAID) a nebo prednisonu (≤ 0,2 mg/kg/den nebo maximum 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu každý druhý týden po dobu 16 týdnů. Rozložení pacientů dle věku a minimální, střední a maximální dávky, kterou používali v průběhu OL LI fáze, je uvedeno v tabulce 17.

Tabulka 17: Rozložení pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL-LI fáze

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

Tabulka 18: Odpovědi Ped ACR 30 ve studii JIA

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

[a] Odpovědi v Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

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

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 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 Ped ACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí Ped ACR 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 Ped ACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď Ped ACR 30 po dobu až 60 týdnů u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

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

do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením −62,6 % (střední procentuální změna −88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s −11,6 % (střední procentuální změna −50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvávali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 19: Výsledky hodnocení účinnosti u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou při 16 týdnech

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

[a] MTX = methotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

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

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

Tabulka 20: Režim udržovací dávky

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

Výsledky hodnocení účinnosti

Primárním cílem studie bylo dosažení klinické remise v týdnu 26, definované jako skóre PCDAI ≤ 10. Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 21. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 22.

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

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

* p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou

Tabulka 22: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou-Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	**Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden**	**p-hodnota [1]**
Vysazení kortikosteroidů	**n = 33**	**n = 38**	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou
[2] Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď
[3] Definováno jako 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 obou terapeutických skupinách 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 % (46z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Uveitida u pediatrických pacientů

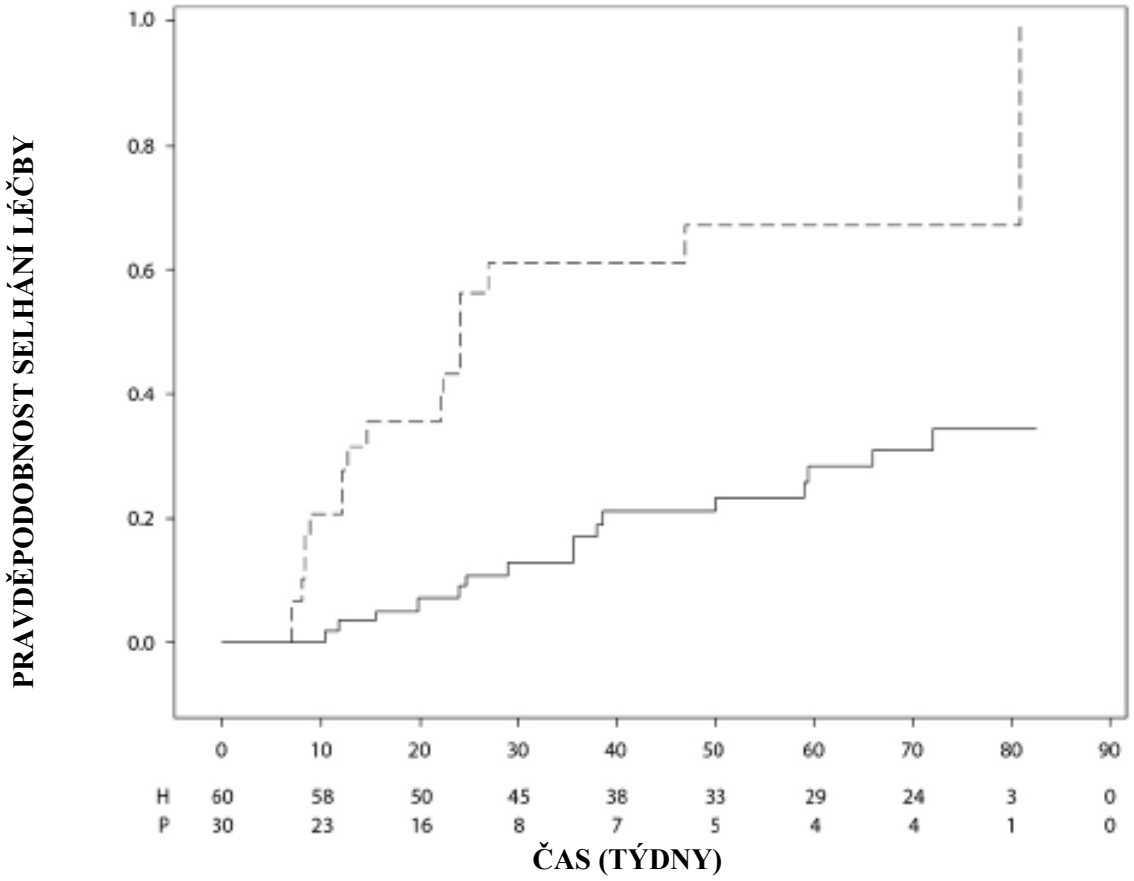
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s aktivní JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď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

Primárním cílovým parametrem 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 souběžně podávaného léčivého přípravku a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2, P < 0,0001 z 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 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

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

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

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

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

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné 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 setrvávali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 μg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 μg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné 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).

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.

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 Ped ACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti Ped ACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 μg/ml (95% CI: 1–6 μg/ml).

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

Dospělí

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (Vss) 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 μg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 μg/ml (při současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5 μg/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 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 µg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 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 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 průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 µg/ml.

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo 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

Natrium-hydrogen-glutamát
Sorbitol (E 420)
Methionin
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Jedna předplněná injekční stříkačka s přípavkem Hulio se smí uchovávat při teplotách do maximálně 25 °C po dobu až 8 týdnů Předplněnou injekční stříkačku chraňte před světlem a zlikvidujte ji, pokud ji nepoužijete během 8týdenního období.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hulio 20 mg injekční roztok v jednorázové předplněné injekční stříkačce s automatickým krytem jehly. Stříkačka je vyrobena z cykloolefinového polymerního plastu s pryžovou zátkou (chlorobutylová pryž, bez latexu) a jehlou (z nerezové oceli) s krytem jehly (směs butyl/dienového polymeru a polypropylenu, bez latexu).

Jedno balení obsahuje
- 1 předplněnou injekční stříkačku
- 2 předplněné injekční stříkačky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Irsko D13 R20R

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 3. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednodávková injekční lahvička o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 38,2 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý nebo slabě opalescentní, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

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

Entezopatická artritida

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Přípravek Hulio 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) u dospívajících

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Hulio 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 u pediatrických pacientů

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

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

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

Dávkování

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

Tabulka 1: Dávka přípravku Hulio u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2: Dávka přípravku Hulio 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.
Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Tabulka 3: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

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

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

Je-li léčba přípravkem Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

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

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

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

Doporučená dávka přípravku Hulio 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 Hulio podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

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

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:
- < 40 kg: 20 mg jednou týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

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

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

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Hulio 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 6: Dávka přípravku Hulio 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 Hulio 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 přípravku Hulio u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Adalimumab nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

Způsob podání

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

K podání plné dávky 40 mg je pacientům k dispozici také pero 40 mg a předplněná injekční stříkačka 40 mg.

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).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku.

Infekce

Pacienti užívající tumor nekrotizující faktor (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 adalimumabem. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio ještě před zahájením léčby (viz *Jiné oportunní infekce*).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Hulio 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 Hulio se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby adalimumabemu pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivníléčivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů léčených adalimumabem 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, pyelonefritida, septickou arthritis a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního zakončení.

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 Hulio musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná 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 kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Hulio 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 postup 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 Hulio nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k 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 Hulio by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitis B

Reaktivace hepatitis 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 započetím léčby adalimumabem. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitis B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitis B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu adalimumabem, 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 Hulio 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 adalimumabuu 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 Hulio. 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 Hulio 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 Hulio a zahájená 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-antagonisty (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF-antagonisty nelze vyloučit.

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

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli 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 adalimumabem vyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost).

U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Hulio.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou 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 adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem 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 adalimumabempodávat s opatrností. Adalimumabje 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 Hulio ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Hulio 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 adalimumabem, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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.

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol
Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek.

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

Polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každé 40mg injekční lahvičce, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

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 přípravek Hulio s anakinrou se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kombinovat přípravek Hulio s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

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 Hulio.

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, porodní velikost a 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 TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců.
Adalimumab má být podáván 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 Hulio 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 Hulio může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hulio se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy (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 klíčových 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 užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.

U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu (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 erythematodes 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
tříd orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 7 níže: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 do < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 do < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti. Jsou zde zahrnuty účinky, které se, napříč jednotlivými indikacemi, vyskytovaly s nejvyšší frekvencí. Hvězdička (*) se ve sloupci tříd orgánových systémů vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8

Tabulka 7: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce horních a dolních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orální herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), mykotické infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida[1)]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního karcinomu a spinocelulárního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie[1)]
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom[1)], karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže)[1)], Kaposiho sarkom

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe[1)]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Lipidy zvýšené
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda[1)], třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizačních poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom)[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu[1)], arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie[1)], intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek[1)]
	Vzácné	Plicní fibróza[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Gastrointestinální krvácení, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva[1)]
Poruchy jater a žlučových cest[*]	Velmi časté	Zvýšené jaterní enzymy
	Méně časté	Cholecystitida a cholelitiáza, steatóza jater, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B[1)], autoimunitní hepatitida[1)]
	Není známo	Selhání jater[1)]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy)[1)], kopřivka, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), zlomení nehtu, hyperhidróza, alopecie[1)], pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme[1)], Stevensův-Johnsonův syndrom[1)], angioedém[1)], kožní vaskulitida[1)], lichenoidní kožní reakce[1)]
	Není známo	Zhoršující se stávající známky dermatomyozitidy[1)]

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
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 erythematosdes
	Vzácné	Lupus-like syndrom[1)]
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace[*]	Velmi časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie[1)]
	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
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti[2)]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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

[**] včetně otevřené fáze prodloužených studií

[1)] včetně údajů ze spontánního hlášení

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitida

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V klíčových 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 přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V klíčových 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, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

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

1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se spinocelulární 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 mediánem délky trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

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

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

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky 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 v týdnu 24 léčby. U dvou pacientů z 3 441 nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

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

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek Hulio 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, VCAM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 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 TNFα. Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická bezpečnost a účinnost

Dospělí s revmatoidní artritidou

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, 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 chorobu 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/methotrexátu (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 placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

Primárním cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď American College of Rheumatology (ACR) 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v týdnu 52 zpomalení progrese onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života.

ACR odpověď

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

Tabulka 8: ACR odpovědi u placebem kontrolovaných studií (procento pacientů)

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

[a] Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů
[b] 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týden
[c] MTX = methotrexát
** $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet citlivých 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. Z těchto pacientů 64 (79,0%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 56 pacientů (69,1%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

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

Tabulka 9: Odpovědi ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu.

[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu

[c] 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 celkového počtu 542 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 170 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 10 let. Z těchto pacientů 154 (90,6%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

V týdnu 52 dosáhlo 42,9 % pacientů léčených kombinací adalimumab/methotrexát klinickou remisi (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnání s 20,6 % pacientů léčených methotrexátem v monoterapii a 23,4 % pacientů léčených adalimumabem v monoterapii. Kombinovaná terapie

adalimumabem/methotrexátem byla klinicky a statisticky lepší než monoterapie methotrexátem ($p < 0,001$) a monoterapie adalimumabem ($p < 0,001$) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná ($p = 0,447$). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo 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 štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progrese v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

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

Tabulka 10: Radiografické průměrné změny za 12 měsíců ve studii RA III

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

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

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

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

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu.

[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu

[c] 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 progrese (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 % po 52 týdnech a 61,2 % po 10 týdnech) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 % po 52 týdnech a 33,5 % po 10 týdnech, p < 0,001) a monoterapií adalimumabem (50,7 % po 52 týdnech, p < 0,002 a 44,5 % po 10 týdnech, p < 0,001).

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

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 Quesionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem v týdnu 52 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 týdnu 52. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF-36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

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

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

Ložisková psoriáza u dospělých

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

Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby. Ve fázi A používali pacienti placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje prvním týdnem po podání dávky úvodní. Po 16 týdnech léčby pacienti, kteří dosáhli odpovědi alespoň PASI 75 (PASI kritérium zlepšení alespoň 75 % ve vztahu k výchozímu stavu), postoupili do fáze B a používali v otevřené fázi studie 40 mg adalimumabu každý druhý týden. Pacienti, u kterých přetrvávala odpověď PASI ≥ 75 v týdnu 33 a kteří byli původně randomizováni k aktivní terapii ve fázi A, byli re-randomizováni do fáze C a používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden nebo placebo po dobu dalších 19 týdnů. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí skóre PASI 18,9 a výchozí skóre 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 placebu 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 ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného“ (< 1 %) po „středně těžké“ (48 %), „těžké“ (46 %) až „velmi těžké“ (6 %).

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

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

Tabulka 12: Studie Ps I (REVEAL) – Výsledky hodnocení účinnosti při 16 týdnech

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

[a] Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

[b] p < 0,001, adalimumab versus placebo

Tabulka 13: Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky hodnocení účinnosti při 16 týdnech

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

[a] $p < 0,001$ adalimumab versus placebo
[b] $p < 0,001$ adalimumab versus methotrexát
[c] $p < 0,01$ adalimumab versus placebo
[d] $p < 0,05$ adalimumab versus 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 odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,6 % 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 mediánem doby 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 čistou 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) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi

„čisté“ nebo „téměř čisté“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % versus 4,3 % [p = 0,014]).

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

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

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

[a] p < 0,001, adalimumab versus placebo

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

Hidradenitis suppurativa u dospělých

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

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

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

jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

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

Klinická odpověď

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

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

Tabulka 15: Výsledky hodnocení účinnosti při 12 týdnech, studie HS I a II

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

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

[a] U všech randomizovaných pacientů.

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

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

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

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

Tabulka 16: Poměr pacientů, kteří dosáhli HiSCRb v týdnech 24 a 36 po opětovném přeřazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

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

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

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

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

Crohnova choroba u dospělých pacientů

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

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 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 ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

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

Tabulka 17: Indukce klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

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

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

Tabulka 18: Přetrvávání klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

* $p < 0,001$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
** $p < 0,02$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
[a] u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

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

Uveitida u dospělých pacientů

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

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a 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 19). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v *porovnání* s placebem (viz obrázek 1).

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

Analýza **Léčba**	**N**	**Selhání** **N (%)**	**Střední doba do selhání (měsíce)**	**HR[a]**	**CI 95 % pro HR[a]**	***p-hodnota*** **[b]**
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001

Analýza Léčba	N	Selhání N (%)	Střední doba do selhání (měsíce)	HR[a]	CI 95 % pro HR[a]	*p-hodnota* [b]
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II						
Primární analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NEc	0,57	0,39; 0,84	0,004

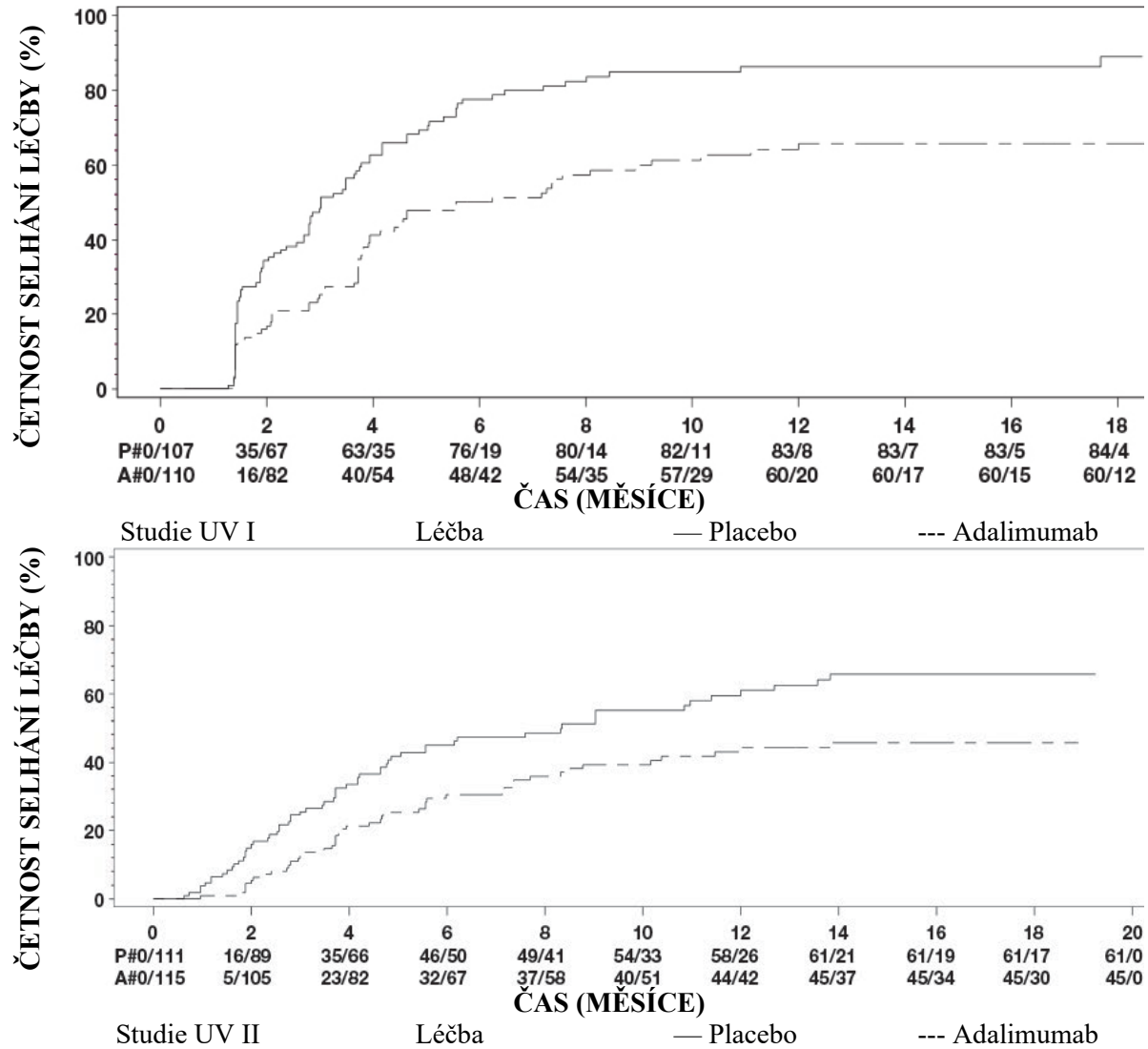
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

[a] HR adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

[b] 2stranná *p*- hodnota z log-rank testu.

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

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



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

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

Ze 424 subjektů zařazených do nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. z důvodu odchylek nebo sekundárních komplikací diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 hodnotitelných pacientů (74%) 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem. Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk ≤ 0,5+, VH stupeň ≤ 0,5+) na současné dávce steroidů ≤ 7,5 mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu 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. Celkem z pacientů, kteří ukončili studii, 18 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

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

Imunogenita

Při léčbě adalimumabem může dojít k vytvoření protilátek proti adalimumabu.
Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, 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 adalimumabem. Pacienti zůstávali na stabilních dávkách nesteroidních antirevmatik (NSAID) a nebo prednisonu (≤ 0,2 mg/kg/den nebo maximum 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu každý druhý týden po dobu 16 týdnů. Rozložení pacientů dle věku a minimální, střední a maximální dávky, kterou používali v průběhu OL LI fáze, je uvedeno v tabulce 20.

Tabulka 20: Rozložení pacientů podle věku a dávky adalimumabu, podávané v průběhu OL-LI fáze

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

Tabulka 21: Odpovědi Ped ACR 30 ve studii JIA

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

[a] Odpovědi v Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

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

pJIA II

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické otevřené studii se 32 dětmi (ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a více s tělesnou hmotností < 15 kg) se středně těžkou až těžkou polyartikulární JIA. Pacienti dostávali adalimumab v dávce 24 mg/m² tělesného povrchu (BSA) až do maximální dávky 20 mg každý druhý týden subkutánní injekcí po dobu 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 Ped ACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí Ped ACR 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 Ped ACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď Ped ACR 30 po dobu až 60 týdnů u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 22: Výsledky hodnocení účinnosti u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou při 16 týdnech

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

[a] MTX = methotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

Pacienti, kteří dosáhli skóre PASI 75 a PGA čisté nebo minimální, byli z léčby vyřazeni na dobu do 36 týdnů a monitorováni kvůli „ztrátě kontroly nad nemocí“ (tj. zhoršení PGA skóre nejméně

o 2 stupně). Pacientům byl poté znovu nasazen adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden po dobu dalších 16 týdnů a odpovědi na léčbu pozorované během opětovné léčby byly podobné jako v předchozí dvojitě zaslepené fázi: odpověď PASI 75 byla u 78,9 % (15 z 19 subjektů) a PGA čisté nebo minimální u 52,6 % (10 z 19 subjektů).

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

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

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 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 ≥ 40 kg) u 192 pediatrických subjektů ve věkovém rozmezí 6 až 17 let (včetně) se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou (Crohn's Disease, CD), definovanou pediatrickým indexem aktivity Crohnovy choroby (PCDAI) se skóre > 30. Subjekty musely splňovat tato kritéria: musela u nich selhat konvenční léčba Crohnovy choroby (včetně kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů). Dále u nich muselo dojít ke ztrátě odpovědi na léčbu, nebo netolerovaly infliximab.

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

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

Tabulka 23: Režim udržovací dávky

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

Výsledky hodnocení účinnosti

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

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

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

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

[*] p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou

Tabulka 25: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	**Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden**	**p-hodnota [1]**
Vysazení kortikosteroidů	**n = 33**	**n = 38**	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou

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

[3] Definováno jako 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 obou terapeutických skupinách v porovnání s výchozím stavem.

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

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

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

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojitě zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

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

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.
Výsledky hodnocení účinnosti

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

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

Tabulka 26: Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab[a] maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	**Adalimumab[b, c] maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** n=47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku Adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr		

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice podle FMS (definováno jako Mayo skóre endoskopie ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali

adalimumab v dvojitě zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 27).

Tabulka 27: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab[a] maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	**Adalimumab[b] maximálně 40 mg jednou týdně** n=31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně [c] U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 28).

Tabulka 28:Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab[a] maximálně 160 mg v týdnu 0/ placebo v týdnu 1 n=30	**Adalimumab[b,c] maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** n=47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab[d] maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	**Adalimumab[e] maximálně 40 mg jednou týdně** n=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2		

[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry
Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52

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

Kvalita života

U skupin léčených adalimumab bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně WPAI skóre a IMPACT III). U skupin léčených adalimumabem vysokou udržovací dávkou maximálně 40 mg (0,6 mg/kg) týdně bylo pozorováno klinicky významné zvýšení (zlepšení) rychlosti růstu a klinicky významné zvýšení (zlepšení) Body Mass Indexu v porovnání s výchozím stavem.

Uveitida u pediatrických pacientů

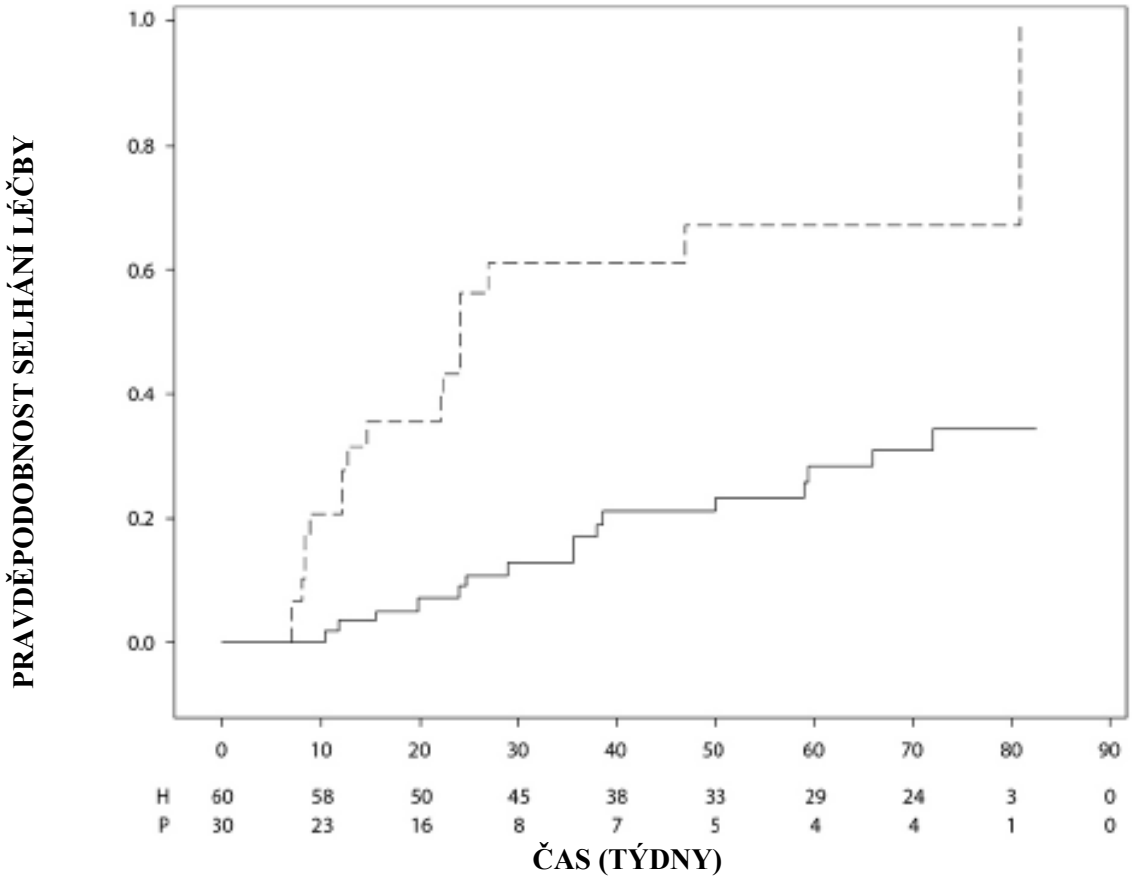
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s aktivní JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď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

Primárním cílovým parametrem 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 souběžně podávaného léčivého přípravku a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 2, P < 0,0001 z 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 2: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

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

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

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

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

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

U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou Crohnovou chorobou v otevřené fázi studie byly úvodní dávky adalimumabu v týdnech 0 a 2 buď 160/80 mg, nebo 80/40 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti, přičemž hranicí byla hmotnost 40 kg. V týdnu 4 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 a dostávali v pokračovací léčbě buď standardní dávku (40/20 mg každý druhý týden), nebo sníženou dávku (20/10 mg každý druhý týden) v závislosti na jejich tělesné hmotnosti. Průměrné 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 setrvávali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 μg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 μg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné 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).

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.

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 Ped ACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti Ped ACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 μg/ml (95% CI: 1–6 μg/ml).

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

Dospělí

Po jednorázovém subkutánním podání dávky 40 mg byla absorpce a distribuce adalimumabu pomalá a vrcholové sérové koncentrace byly dosaženy zhruba za 5 dní po jeho podání. Průměrná biologická dostupnost adalimumabu se odhaduje na 64 %, a to na základě výsledků ze tří studií s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (Vss) 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 μg/ml (bez souběžného podávání methotrexátu) a 8–9 μg/ml (při

současném podávání methotrexátu). Nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu stoupaly u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) přibližně proporcionálně s dávkou při subkutánním podávání 20, 40 a 80 mg každý druhý týden i každý týden.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5 μg/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 μg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnižší ustálené koncentrace v týdnu 12 do týdne 36 byly přibližně 8–10 μg/ml při léčbě dávkou adalimumabu 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.

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

U 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 průměrné koncentrace v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 μg/ml.

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo 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

Natrium-hydrogen-glutamát
Sorbitol (E 420)
Methionin
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hulio 40mg injekční roztok v jednorázové injekční lahvičce ze skla třídy I, uzavřené pryžovou zátkou (butylová pryž potažená fluoropolymerem), hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím krytem.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku (0,8 ml sterilního roztoku), 1 prázdnou sterilní injekční stříkačku, 1 sterilní injekční jehlu, 1 sterilní adaptér k injekční lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Vícečetné balení obsahující 2 (2 x 1) lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 3. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Jedna předplněná jednodávková injekční stříkačka o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
Jedno předplněné jednodávkové pero o objemu 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

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

Pomocné látky se známým účinkem:
Jedna předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero obsahuje 38,2 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý nebo slabě opalescentní, bezbarvý až světle hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

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

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

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Přípravek Hulio 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 Hulio podáván

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

Entezopatická artritida

Přípravek Hulio 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)

Hulio 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

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

Psoriatická artritida

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

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

Uveitida

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

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

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

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

Během léčby přípravkem Hulio 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 Hulio 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávkyna 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Přerušení podávání

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

Dostupné údaje naznačují, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke 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 Hulio u pacientů s ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS a u pacientů s psoriatickou artritidou je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně.

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

Psoriáza

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

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Hulio 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 za den ve dvou následujících dnech) a poté 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 Hulio ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Hulio opětovně nasazen. Zkušenost s 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 Hulio 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hulio 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. Pokračování v léčbě je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo během této doby k odpovědi.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hulio 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 jdoucích dnech), dále pak 80 mg v týdnu 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávané subkutánní injekcí.

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 Hulio 40 mg jednou za dva týdny, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Hulio každý týden nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Hulio 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 Hulio 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 Hulio.

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin a/nebo jater

Adalimumab nebyl studován u této populace pacientů. Proto nelze uvést žádná doporučení ohledně dávky léku.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

Tabulka 1: Dávka přípravku Hulio u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

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

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2: Dávka přípravku Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

Tabulka 3: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou

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

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

Je-li léčba přípravkem Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

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

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

Doporučená dávka přípravku Hulio 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 Hulio podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

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

Pokud je třeba léčbu přerušit, může být léčba přípravkem Hulio 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.

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4: Dávka přípravku Hulio u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávkování:
- < 40 kg: 20 mg týdně
- ≥ 40 kg: 40 mg týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

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

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

* Pediatričtí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Hulio 18 let, by měli nadále používat předepsanou udržovací dávku.

U pacientů, u kterých se během této doby neobjeví známky odpovědi, je třeba pečlivě zvážit pokračování léčby nad rámec 8 týdnů.

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 6: Dávka přípravku Hulio 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 Hulio 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 přípravku Hulio u dětí ve věku < 6 let (viz bod 5.2).

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

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

Přípravek Hulio je k dispozici v dalších silách a/nebo lékových formách v závislosti na individuálních potřebách léčby.

Způsob podání

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

Injekční lahvička o obsahu 40 mg je k dispozici k použití u pediatrických pacientů, kteří vyžadují podání nižší než plné dávky 40 mg.

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).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být přesně zaznamenáván název a číslo šarže podaného přípravku.

Infekce

Pacienti užívající tumor nekrotizující faktor (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 adalimumabem. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio ještě před zahájením léčby (viz Jiné oportunní infekce).

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Hulio 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 Hulio se přeruší a je nutno zahájit vhodnou antimikrobiální či antifungální léčbu do doby, než je infekce terapeuticky zvládnuta. Lékaři musí být opatrní při zvažování léčby adalimumabemu pacientů s anamnézou recidivující infekce nebo u pacientů, jejichž celkový zdravotní stav k infekcím predisponuje, včetně těch, kteří současně užívají imunosupresivnílečivé přípravky.

Závažné infekce

U pacientů léčených adalimumabem 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, pyelonefritida, septickou arthritis a septikémii. V souvislosti s těmito infekcemi byly hlášeny případy hospitalizace i fatálního zakončení.

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 Hulio musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy. Toto vyšetření má spočívat v podrobném posouzení osobní anamnézy pacienta cílené na výskyt tuberkulózy v minulosti, či na možné dřívější kontakty s osobami s aktivní tuberkulózou a na dřívější a/nebo současnou imunosupresivní léčbu. U všech pacientů musí být provedena příslušná 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 kartě pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio a musí být v souladu s místními doporučeními.

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Hulio 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 postup 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 Hulio nebo po jejím ukončení příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. Přetrvávající kašel, vyčerpání či váhový úbytek, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

U pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. Tyto infekce nebyly u pacientů užívajících TNF-antagonisty vždy rozpoznány, což mělo za následek opožděné nasazení vhodné léčby a v některých případech vedlo až k 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 Hulio by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů má být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

<u>Reaktivace hepatitis B</u>

Reaktivace hepatitis 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 započetím léčby adalimumabem. Pacientům, u kterých byl test na infekci hepatitis B pozitivní, je třeba doporučit, aby vyhledali pomoc lékaře, který má zkušenosti s léčbou hepatitis B.

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Hulio, 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 Hulio 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 adalimumabuu 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 Hulio. 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 Hulio 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 Hulio a zahájená 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-antagonisty (zahájení léčby v ≤ 18 letech věku), včetně adalimumabu, hlášeny malignity, z nichž některé byly fatální. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Jiné případy představovaly různé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity, které jsou obvykle spojeny s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF-antagonisty nelze vyloučit.

Z postmarketingové praxe u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje

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

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční chorobou plicní (CHOPN), bylo u pacientů léčených infliximabem pozorováno více malignit, převážně plic, hlavy a krku v porovnání s kontrolní skupinou pacientů. Všichni pacienti byli 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 adalimumabemvyvinou příznaky a projevy podezřelé z krevní dyskrasie (např. Přetrvávající horečka, hematomy, krvácení, bledost). U pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami je nutné zvážit vysazení léčby přípravkem Hulio.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a třísložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, které byly léčeny adalimumabem nebo placebem. Nejsou 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 adalimumabem.

Pacienti léčení adalimumabem 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 adalimumabpodávat s opatrností. Adalimumab 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 Hulio ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Hulio 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 Hulio vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Hulio 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 adalimumabem, musí být pečlivě sledován z hlediska vzniku infekcí a musí být provedena příslušná opatření. U pacientů léčených adalimumabem, u kterých byla provedena artroplastika, 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.

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol
Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek.

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

Polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každé 40mg předplněné injekční stříkačce a v každém předplněném peru, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

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).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

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 Hulio.

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, porodní velikost a 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 TNFα ovlivnit normální imunologickou odpověď u novorozenců.
Adalimumab má být podáván 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 Hulio 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 Hulio může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hulio se může objevit vertigo a zrakové poruchy (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Adalimumab byl hodnocen u 9 506 pacientů v kontrolovaných a otevřených pivotních studiích po dobu až 60 měsíců nebo déle. Tyto studie zahrnovaly pacienty s revmatoidní artritidou s krátkým a dlouhým trváním, pacienty s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou), stejně jako pacienty s axiální spondylartritidou (ankylozující spondylitidou a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu anklozující spondylitidy (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 klíčových 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 užití může ovlivňovat schopnost obranyschopnosti organismu vůči infekci a rakovinnému bujení.
U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce (včetně sepse, oportunních infekcí a TBC), HBV reaktivace a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a hepatosplenického T-buněčného lymfomu (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 erythematodes 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 tříd orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 7 níže: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 do < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 do < 1/100); vzácné (≥ 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 (SOC) vyskytuje tehdy, pokud lze další informace nalézt na jiných místech textu, v bodech 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabulka 7: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace*	Velmi časté	Infekce dýchacích cest (včetně infekce horních a dolních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orální herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální mykotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), mykotické infekce, kloubní infekce
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně bazocelulárního karcinomu a spinocelulárního karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie[1)]
	Není známo	Hepatosplenický T-buněčný lymfom[1)], karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže)[1)], Kaposiho sarkom
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie (včetně neutropenie a agranulocytózy), anémie
	Časté	Leukocytóza, trombocytopenie
	Méně časté	Idiopatická trombocytopenická purpura
	Vzácné	Pancytopenie
Poruchy imunitního systému*	Časté	Hypersenzitivita, alergie (včetně sezónní alergie)
	Méně časté	Sarkoidóza[1)], vaskulitida
	Vzácné	Anafylaxe[1)]
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Lipidy zvýšené
	Časté	Hypokalemie, zvýšení kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Časté	Alterace nálady (včetně deprese), úzkost, nespavost

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy nervového systému*	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Parestezie (včetně hypestezie), migréna, útlak nervových kořenů
	Méně časté	Cévní mozková příhoda[1)], třes, neuropatie
	Vzácné	Roztroušená skleróza, demyelinizačních poruchy (např. Optická neuritida, Guillain-Barré syndrom)[1)]
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	Diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Ztráta sluchu, tinnitus
Srdeční poruchy*	Časté	Tachykardie
	Méně časté	Infarkt myokardu[1)], arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze, zrudnutí, hematomy
	Méně časté	Aneurysma aorty, cévní arteriální okluze, tromboflebitida

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*	Časté	Astma, dyspnoe, kašel
	Méně časté	Plicní embolie[1)], intersticiální plicní choroba, chronická obstrukční plicní nemoc, pneumonitida, pleurální výpotek[1)]
	Vzácné	Plicní fibróza[1)]
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, nauzea a zvracení
	Časté	Gastrointestinální krvácení, dyspepsie, gastroezofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva[1)]
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšené jaterní enzymy
	Méně časté	Cholecystitida a cholelitiáza, steatóza jater, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B[1)], autoimunitní hepatitida[1)]
	Není známo	Selhání jater[1)]

Třídy orgánových systémů	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy)[1)], ukopřivka, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), ozlomení nehtu, hyperhidróza, alopecie[1)], pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení
	Vzácné	Erythema multiforme[1)], Stevensův-Johnsonův syndrom[1)], angioedém[1)], kožní vaskulitida[1)], lichenoidní kožní reakce[1)]
	Není známo	Zhoršující se stávající známky dermatomyozitidy[1)]
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 erythematodes
	Vzácné	Lupus-like syndrom[1)]
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poškození ledvin, hematurie
	Méně časté	Nokturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace[*]	Velmi časté	Reakce v místě injekce (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie[1)]
	Méně časté	Zánět

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	Zvýšení tělesné hmotnosti[2)]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Poruchy hojení

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

1) včetně údajů ze spontánního hlášení

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitida

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

V klíčových 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 přerušení podávání léčivého přípravku.

Infekce

V klíčových 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, blastomykóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 93 pediatrických pacientů při expozici 65,3 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou. U 60 pediatrických pacientů s expozicí 58,4 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou.

V průběhu kontrolovaného období klíčových klinických studií u dospělých pacientů s adalimumabem, v trvání nejméně 12 týdnů, byly u pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, ankylozující spondylitidou, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti), v *porovnání* s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se spinocelulární 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 mediánem délky trvání přibližně 3,3 roku, zahrnující 6 427 pacientů a více než 26 439 pacientoroků léčby, pak pozorovaná četnost výskytu malignit jiného typu, než jsou lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže, činí přibližně 8,5 na 1 000 pacientoroků. Pozorovaná četnost výskytu nemelanomového typu kožního karcinomu činí přibližně 9,6 na 1 000 pacientoroků a pozorovaná četnost lymfomů je přibližně 1,3 na 1 000 pacientoroků.

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

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

Autoprotilátky

U pacientů bylo prováděno vyšetření na autoprotilátky 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 v týdnu 24 léčby. U dvou pacientů z 3 441

nemocných léčených adalimumabem ve všech studiích s revmatoidní a psoriatickou artritidou došlo k rozvoji klinických příznaků naznačujících možnost nového vzniku syndromu podobnému lupusu. Po vysazení léčby došlo u těchto pacientů ke zlepšení. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji lupózní nefritidy či symptomů postižení centrálního nervového systému.

Hepatobiliární poruchy

V kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s adalimumabem, zaměřených na revmatoidní artritidu a psoriatickou artritidu, se po sledovanou dobu trvání v rozmezí od 4 do 104 týdnů objevilo zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN u 1,8 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,8 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

Žádné zvýšení ALT ≥ 3 × 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 ≥ 3 × 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 ≥ 3 × ULN u 2,4 % pacientů léčených adalimumabem a u 2,4 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

V klinických studiích napříč všemi indikacemi byli pacienti se zvýšeným ALT asymptomatičtí a ve většině případů bylo zvýšení ALT přechodné a vymizelo s pokračováním léčby. Nicméně po uvedení

přípravku na trh byly u pacientů, jimž byl podáván adalimumab, hlášeny případy selhání jater, stejně jako případy méně závažných poruch jater, které mohou selhání jater předcházet, jako je hepatitida, včetně autoimunní hepatitidy.

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek Hulio 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, VCAM-1 a ICAM-1 při IC_{50} 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 TNFα. Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická bezpečnost a účinnost

Revmatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců.

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

Ve studii RA II bylo hodnoceno 544 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a selhala u nich léčba nejméně jedním chorobu modifikujícím antirevmatickým lékem. Pacientům byla po dobu 26 týdnů podávána subkutánně dávka 20 nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné chorobu 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/methotrexátu (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 placeba každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

Primárním cílovým parametrem ve studiích RA I, II a III a sekundárním cílovým parametrem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď American College of Rheumatology (ACR) 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpověď ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním cílovým parametrem v týdnu 52 zpomalení progrese onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární cílový parametr změnu kvality života.

ACR odpověď

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

Tabulka 8: ACR odpovědi v placebem kontrolovaných studií (Procento pacientů)

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

[a] Studie RA I za 24 týdnů, Studie RA II za 26 týdnů a Studie RA III za 24 a 52 týdnů
[b] adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týden
[c] MTX = methotrexát
[**] $p < 0,01$, adalimumab *versus* placebo

Ve studiích RA I–IV došlo po 24 a 26 týdnech léčby v porovnání s placebem ke zlepšení všech jednotlivých složek kritérií odpovědi ACR (počet citlivých 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. Z těchto pacientů 64 (79,0%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 56 pacientů (69,1%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

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

Tabulka 9: Odpovědi ACR ve studii RA V (Procento pacientů)

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

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu.

[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu

[c] 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 celkového počtu 542 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 170 pokračovalo v léčbě adalimumabem každý druhý týden po dobu 10 let. Z těchto pacientů 154 (90,6%) dosáhlo odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7%) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0%) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

RTG odpověď

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

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

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

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

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

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

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

	MTX n = 257 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval spolehlivosti)	Adalimumab / MTX n = 268 (95% interval spolehlivosti)	p-hodnota [a]	p-hodnota [b]	p-hodnota [c]
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 erozí	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie methotrexátem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu.
[b] Hodnota p pochází z párového srovnání monoterapie adalimumabem a kombinované terapie adalimumabem/methotrexátem pomocí Mann Whitneova U testu
[c] 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 progrese (změna modifikovaného Sharpova skóre oproti výchozímu stavu ≤ 0,5) významně vyšší při kombinované terapii adalimumabem/methotrexátem (63,8 % po 52 týdnech a 61,2 % po 10 týdnech) v porovnání s monoterapií methotrexátem (37,4 % po 52 týdnech a 33,5 % po 10 týdnech, p < 0,001) a monoterapií adalimumabem (50,7 % po 52 týdnech, p < 0,002 a 44,5 % po 10 týdnech, p < 0,001).

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

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 Quesionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním cílovým parametrem v týdnu 52 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 týdnu 52. Tyto nálezy podporují i výsledky Stručného formuláře průzkumu zdraví (SF-36) u všech dávek/režimů podávání adalimumabu ve všech čtyřech studiích se statisticky významným zlepšením skóre souhrnu tělesných komponent (physical component summary – PCS) a statisticky významným zlepšením skóre příznaků bolesti a vitality při dávkování přípravku 40 mg každý druhý týden. Ve všech třech studiích, ve kterých byla hodnocena únava (studie RA I, III, IV), byl pozorován její statisticky významný pokles stanovením funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (FACIT).

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

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

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích trvajících 24 týdnů 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). 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, 54,7 %), u kterých se v týdnech 12, 16 nebo 20 nepodařilo dosáhnout ASAS (Assessment of Spondyloarthritis international Society) 20, byly předčasně zařazeny do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávaly subkutánně 40 mg adalimumabu a byly poté v dvojitě zaslepených statistických analýzách považovány za na léčbu neodpovídající.

V rozsáhlejší studii AS I s 315 pacienty výsledky prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků ankylozující spondylitidy u pacientů léčených adalimumabem ve srovnání s placebem. Signifikantní odpověď byla poprvé pozorována v týdnu 2 a přetrvávala až do týdne 24 (tabulka 12).

Tabulka 12: Účinné odpovědi v placebem kontrolované studii s ankylozující spondylitidou – studie AS I Redukce známek a příznaků

Odpověď	**Placebo n = 107**	**Adalimumab n = 208**
ASAS[a] 20		
Týden 2	16 %	42 %***
Týden 12	21 %	58 %***
Týden 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týden 2	3 %	16 %***
Týden 12	10 %	38 %***
Týden 24	11 %	35 %***

Odpověď	Placebo n = 107	Adalimumab n = 208
ASAS 70		
Týden 2	0 %	7 %**
Týden 12	5%	23%***
Týden 24	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
Týden 2	4 %	20v%***
Týden 12	16 %	45 %***
Týden 24	15 %	42 %***

***,** Statisticky signifikantní při p < 0,001, < 0,01 pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem v týdnech 2, 12 a 24

[a] Stanovení stupně ankylozující spondylitidy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčeni adalimumabem vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF-36 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 II 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 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 ≥ 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 13).

Tabulka 13: Účinnost u placebem kontrolované studie nr-axSpA I

Odpovědi v týdnu 12 – dvojitě zaslepeno	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %*

Odpovědi v týdnu 12 – dvojitě zaslepeno	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
BASDAI[b] 50	15 %	35 %[**]
ASDAS[c, d, e]	−0,3	−1,0[***]
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %[***]
hs-CRP[d, f, g]	−0,3	−4,7[***]
SPARCC[h] MRI sakroiliakální klouby[d, i]	−0,6	−3,2[**]
SPARCC MRI páteř[d, j]	−0,2	−1,8[**]

[a] Assessment of spondyloArthritis international society, stanovení stupně AS
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing spondylitis disease activity score
[d] průměrná hodnota v porovnání s výchozí hodnotou
[e] n = 91 placebo a n = 87 adalimumab
[f] vysoká citlivost C-reaktivního proteinu (mg/l)
[g] n = 73 placebo a n = 70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n = 84 placebo a adalimumab
[j] n = 82 placebo a n = 85 adalimumab
[***], [**], [*] Statisticky signifikantní při p < 0,001, < 0,01 a < 0,05, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

V otevřené fázi prodloužené studie bylo zlepšení příznaků a symptomů udrženo při léčbě adalimumabem do týdne 156.

Inhibice zánětu

U pacientů léčených adalimumabem do týdne 156, resp. Týdne 104, bylo udrženo významné zlepšení příznaků zánětu měřených hs-CRP a MRI u obou sakroiliakálních kloubů a páteře.

Kvalita života a tělesné funkce

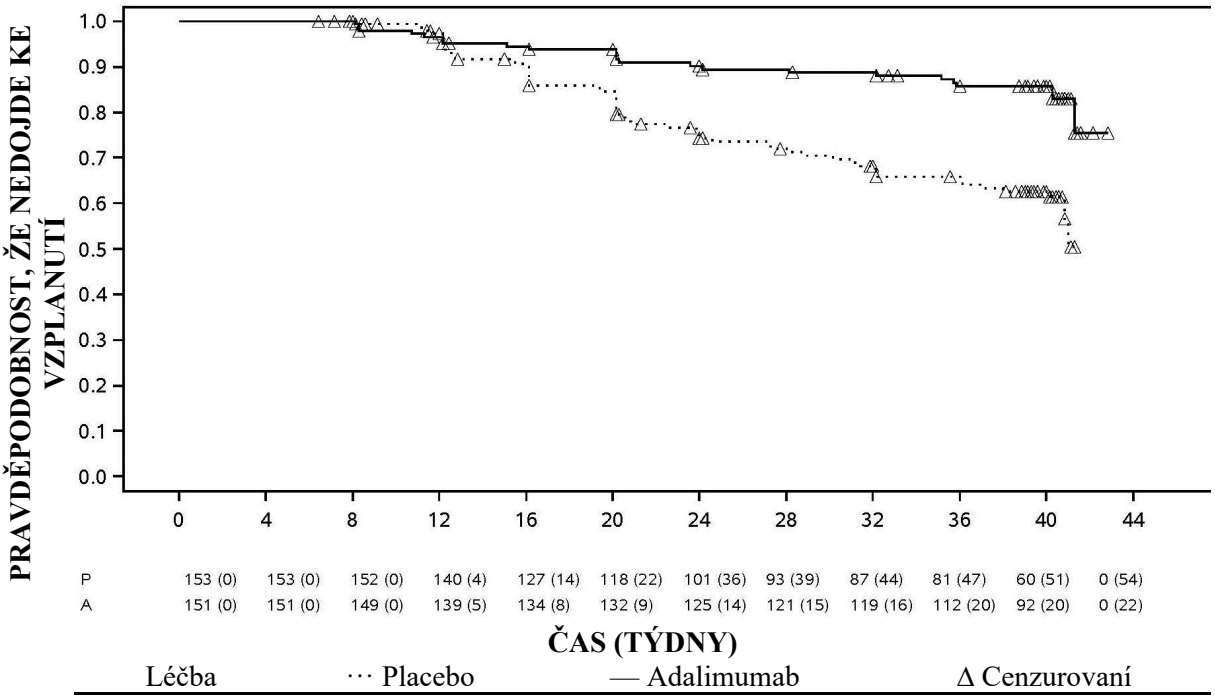
Otázka kvality života a tělesných funkcí v závislosti na zdraví byla hodnocena prostřednictvím dotazníků HAQ-S a SF-36. Adalimumab prokázal statisticky signifikantně vyšší zlepšení v celkovém skóre HAQ-S a ve skóre tělesných funkcí (Physical Component Score, PCS) dotazníku SF-36 při porovnání výchozího stavu s týdnem 12 v porovnání s placebem. Během otevřené fáze prodloužené studie bylo udrženo zlepšení kvality života a tělesných funkcí do týdne 156.

Studie nr-axSpA II

673 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) s nedostatečnou odpovědí na ≥ 2 NSAID nebo intolerancí či kontraindikací NSAID, bylo zařazeno do otevřené fáze studie nr-axSpA II, během které dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týden po dobu 28 týdnů. Tito pacienti měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo zvýšenou hladinu hs-CRP. Pacienti, kteří dosáhli trvalé remise po dobu nejméně 12 týdnů (n = 305) (ASDAS < 1,3 v týdnech 16, 20, 24 a 28) během otevřené fáze, byli pak randomizováni buď na pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden (n = 152), nebo na placebo (n = 153) po dobu dalších 40 týdnů ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fázi (celková doba trvání studie 68 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat záchrannou léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Vzplanutí bylo definováno jako ASDAS ≥ 2,1 při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. U většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během dvojitě zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebu (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 dvojitě zaslepené fáze studie (tabulka 14).

Tabulka 14: Účinnost v placebem kontrolované fázi studie nr-axSpA II

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

[a] Assessment of spondyloarthritis international society, stanovení stupně AS
[b] Výchozí stav je definován jako otevřený výchozí stav, kdy mají pacienti aktivní onemocnění.
[c] Ankylosing spondylitis disease activity score
[d] Částečné vzplanutí je definováno jako ASDAS ≥ 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 těžkou aktivní psoriatickou artritidou 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 artropatií podobnou ankylozující spondylitidě nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu.

Tabulka 15: Odpověď ACR v placebem kontrolovaných studiích u pacientů s psoriatickou artritidou (Procento pacientů)

	Studie PsA I		**Studie PsA II**	
Odpověď	**Placebo n = 162**	**Adalimumab n = 151**	**Placebo n = 49**	**Adalimumab n = 51**
ACR 20				
Týden 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Týden 24	15 %	57 %***	N/A	N/A
ACR 50				
Týden 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Týden 24	6 %	39 %***	N/A	N/A
ACR 70				
Týden 12	1 %	20 %***	0 %	14%*
Týden 24	1 %	23 %***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem
* $p < 0,05$ pro všechna srovnání 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 dvojitě 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 progrese poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr ± SD) 0,8 ± 2,5 ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s 0,0 ± 1,9; (< 0,001) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progrese 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 Form 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 (≥ 10 % plochy povrchu těla (body surface area – BSA) a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích. 73 % pacientů zahrnutých do psoriatických studií I a II podstoupilo předcházející systémovou léčbu nebo fototerapii. Bezpečnost a účinnost adalimumabu

byla rovněž hodnocena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou se současným psoriatickým postižením rukou a/nebo chodidel, kteří byli kandidáty pro systémovou terapii v randomizované dvojitě zaslepené studii (Psoriatická studie III).

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

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* methotrexátu a placebu 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 ≥ 50 v týdnu 8 a/nebo 12, nebyla dávka dále navyšována. Napříč všemi léčenými skupinami bylo průměrné výchozí PASI skóre 19,7 a výchozí PGA skóre se pohybovalo od „mírného" (< 1 %) po „středně těžké" (48 %), „těžké" (46 %) až „velmi těžké" (6 %).

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

V psoriatických studiích I a II byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu (viz tabulky 16 a 17).

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

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

[a] Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot

[b] $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

Tabulka 17: Studie Ps II (CHAMPION) Výsledky účinnosti za 16 týdnů

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

[a] $p < 0,001$, adalimumab versus placebo
[b] $p < 0,001$, adalimumab versus methotrexát
[c] $p < 0,01$, adalimumab versus placebo
[d] $p < 0,05$, adalimumab versus 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 odpovědi PASI 75 a 59 % z nich dosáhlo PGA čisté nebo minimální. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navyšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo PASI 75 a PGA čisté nebo minimální celkem u 69,6 % 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 mediánem doby 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 čistou 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) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* placebu u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, PGA odpovědi

„čisté“ nebo „téměř čisté“ na rukou a/nebo chodidlech v porovnání s pacienty léčenými placebem (30,6 % versus 4,3 % [p = 0,014])

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* placebu u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician´s Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 18). Léčba adalimumabem byla prospěšná u pacientů s psoriázou nehtů s různým rozsahem postižení kůže (BSA ≥ 10 % (60 % pacientů) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientů)).

Tabulka 18: Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

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

[a] p < 0,001, adalimumab *versus.* Placebo

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placeba, dostávali placebo i ve fázi B.

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

Klinická odpověď

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

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem *versus* placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 19). U pacientů léčených adalimumabem došlo během počátečních 12 týdnů léčby k významnému snížení rizika vzplanutí onemocnění.

Tabulka 19: Výsledky účinnosti v týdnu 12, Studie HS I a II

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

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

[a] U všech randomizovaných pacientů.

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

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

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

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 20).

Tabulka 20: Poměr pacientů, kteří dosáhli HiSCRb v týdnech 24 a 36 po opětovném přeřazení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n = 70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n = 70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

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

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

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

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

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) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosylicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchtoléčivých přípravků.

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 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 ≥ 70) byli stratifikováni a hodnoceni odděleně od těch, kteří v týdnu 4 klinické odpovědi nedosáhli. Snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Indukce remise a četnost odpovědí ve studiích CD I a CD II uvádí tabulka 21.

Tabulka 21: Indukce klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

Všechny hodnoty p slouží k párovému srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

Ve studii CD III dosáhlo v týdnu 4 58 % pacientů (499 z 854) klinické odpovědi a byli zařazeni do primárního hodnocení. Z těchto pacientů, jež v týdnu 4 dosáhli klinické odpovědi na léčbu, bylo 48 % už dříve vystaveno antagonistům TNF. Doba trvání remise a počty odpovídajících pacientů jsou uvedeny v tabulce 22.
Výsledky klinické remise zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

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

Tabulka 22: Přetrvávání klinické remise a odpovědi (Procento pacientů)

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

* $p < 0,001$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
** $p < 0,02$ párové srovnání hodnot pro adalimumab *versus* placebo
[a] u těch, kteří užívali kortikosteroidy ve výchozí situaci

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

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 dvojitě 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, 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

Ve studii UC-II dostávalo 248 pacientů dávku 160 mg adalimumabu v týdnu 0, 80 mg v týdnu 2 a následně 40 mg každý druhý týden a 246 pacientů dostávalo placebo. U klinických výsledků byla hodnocena indukce remise v týdnu 8 a přetrvávání remise do týdne 52.

Pacienti, u nichž byla léčba zahájena dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosáhli klinické remise v týdnu 8 v signifikantně vyšším procentu v *porovnání* s placebem, a to jak ve studii UC-I, kde remise dosáhlo 18 % pacientů léčených adalimumabem *versus* 9 % pacientů léčených placebem (p = 0,031), tak ve studii UC-II, kde remise dosáhlo 17 % pacientů léčených adalimumabem *versus* 9% pacientů léčených placebem (p = 0,019). U 21 ze 41 subjektů (51 %), jimž byl ve studii UC-II podáván adalimumab a které dosáhly remise v týdnu 8, bylo dosaženo remise i v týdnu 52.

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 23.

Tabulka 23: Odpověď, remise a slizniční hojení ve studii UC-II (Procento pacientů)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg každý druhý týden**
Týden 52	n = 246	n = 248
Klinická odpověď	18 %	30 %*
Klinická remise	9 %	17 %*
Slizniční hojení	15 %	25 %*
Remise bez steroidů ≥ 90 dní[a]	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
Týden 8 a 52		
Udržení odpovědi	12%	24 %**
Udržení remise	4 %	8 %*
Udržení slizničního hojení	11 %	19 %*

Klinická remise je definována jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;
Klinická odpověď je snížení oproti výchozímu stavu v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus snížení subskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;
* p < 0,05 párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.
** p < 0,001 párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.
[a] Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

Z pacientů, u kterých existovala odpověď v týdnu 8, došlo u 47 % k odpovědi, 29 % bylo v remisi, u 41 % došlo ke slizničnímu hojení a 20 % bylo v remisi bez steroidů ≥ 90 dnů v týdnu 52.

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebu 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 placeba 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, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (UV I a II). Pacienti dostávali placebo nebo adalimumab v úvodní dávce 80 mg, následované 40 mg podávanými jednou za dva týdny počínaje jeden týden po úvodní dávce. Současné podávání stálé dávky jednoho nebiologického imunosupresiva bylo povoleno.

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla „doba do selhání léčby“. Selhání léčby bylo definováno vícesložkovým výstupem založeným na zánětlivých chorioretinálních a/nebo zánětlivých retinálních vaskulárních lézích, počtu buněk v přední komoře (AC), stupni zákalu ve sklivci (VH) a 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 24). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu na četnost selhání léčby v *porovnání* s placebem (viz obrázek 2).

Tabulka 24: Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

Analýza **Léčba**	**N**	**Selhání N (%)**	**Střední doba do selhání (měsíce)**	**HR[a]**		**CI95 % pro HR[a]**	***p*-hodnota[b]**
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I							
Primární analýza (ITT)							
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	–		–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50		0,36; 0,70	< 0,001
Doba do selhání léčby v týdnu 2 nebo později ve studii UV II							
Primární analýza (ITT)							
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	–		–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	Nec	0,57		0,39; 0,84	0,004

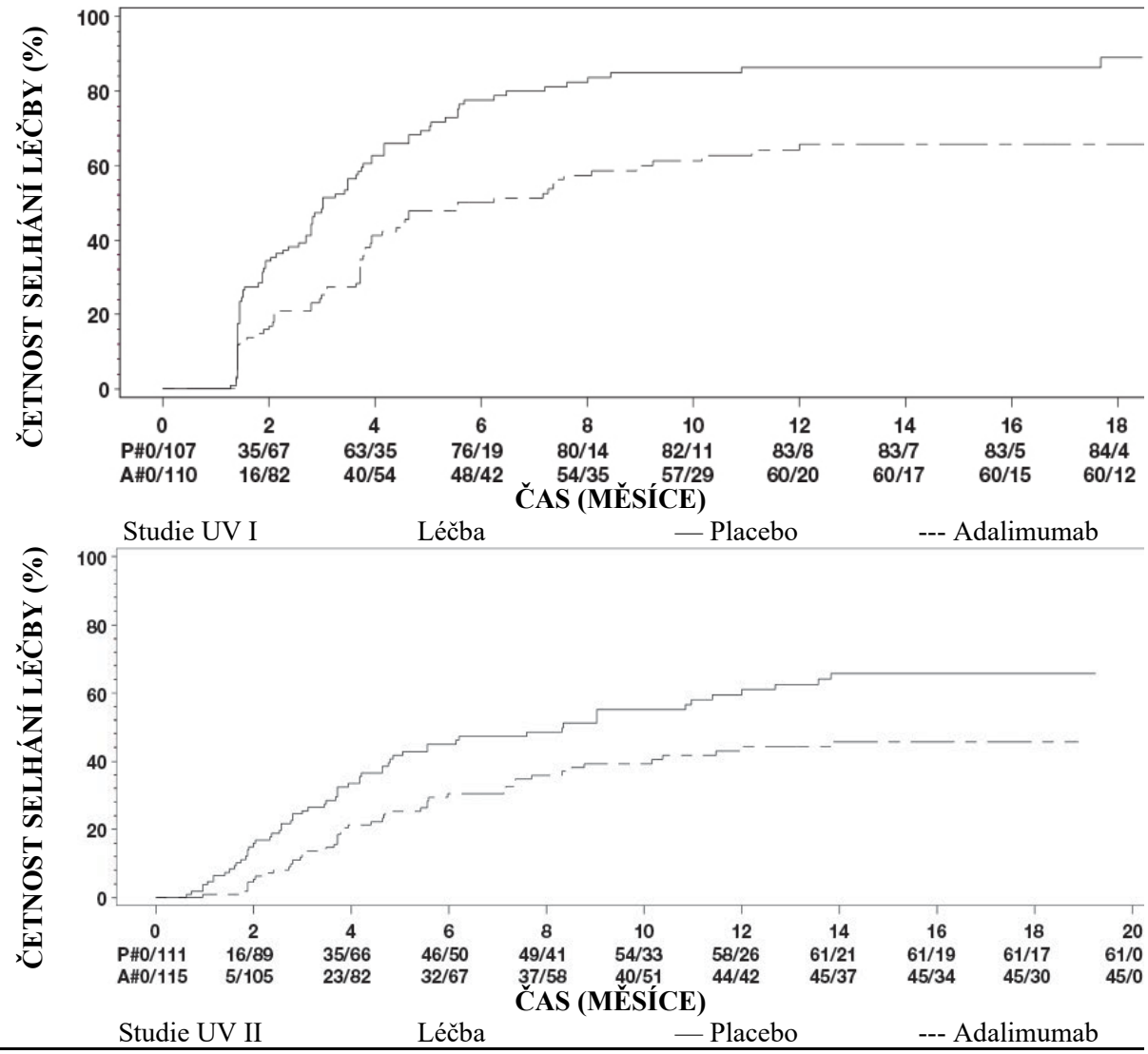
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

[a] HR adalimumab vs. Placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

[b] 2stranná *p*-hodnota z log-rank testu.

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

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



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

Ve studii UV I byly pozorovány statisticky významné rozdíly ve prospěch adalimumabu v *porovnání* s placebem u každého důvodu selhání léčby. 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 nekontrolovaných dlouhodobých prodloužení studií UV I a UV II bylo 60 subjektů považováno za nezpůsobilé (např. Z důvodu odchylek nebosekundárníchkomplikací diabetické retinopatie v důsledku katarakty nebo vitrektomie) a bylo vyřazeno z primární analýzy účinnosti. Z 364 zbývajících pacientů dosáhlo 269 hodnotitelných pacientů (74%) 78 týdnů otevřené léčby adalimumabem.
Na základě přístupu pozorovaných dat bylo 216 (80,3 %) pacientů v klidu (bez aktivních zánětlivých lézí, stupeň AC buněk ≤ 0,5+, VH stupeň ≤ 0,5+) na současné dávce steroidů ≤ 7,5 mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu 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. Celkem z pacientů, kteří ukončili studii, 18 % ukončilo studii z důvodu nežádoucích příhod a 8 % v důsledku nedostatečné odpovědi na léčbu adalimumabem.

Kvalita života

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

Imunogenita

Při léčbě adalimumabem může dojít k vytvoření protilátek proti adalimumabu.
Tvorba protilátek proti adalimumabu je spojena se zvýšenou clearance a sníženou účinností adalimumabu. Mezi přítomností protilátek proti adalimumabu a výskytem nežádoucích účinků neexistuje žádná zjevná korelace.

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

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 adalimumabem. Pacienti zůstávali na stabilních dávkách NSAID a nebo prednisonu (≤ 0,2 mg/kg/den nebo maximum 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu každý druhý týden po dobu 16 týdnů. Rozložení pacientů dle věku a minimální, střední a maximální dávky, kterou používali v průběhu OL LI fáze, je uvedeno v tabulce 25.

Tabulka 25: Distribuce pacientů podle věku a dávky adalimumabu podávané v průběhu OL LI fáze

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

Tabulka 26: Odpovědi Ped ACR 30 ve studii s JIA

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

[a] Odpovědi v Ped ACR 30/50/70 v týdnu 48 významně vyšší než u pacientů léčených placebem
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Mezi těmi, kteří dosáhli odpovědi v týdnu 16 (n = 144), přetrvávala odpověď v pediatrickém ACR 30/50/70/90 po dobu až šesti let v otevřené prodloužené (OLE, open-label extension) fázi u těch pacientů, kteří dostávali adalimumab v průběhu celé studie. Krom toho všech 19 subjektů, z nichž 11 bylo při zahájení studie ve věku 4 až 12 let a 8 ve věku 13 až 17 let, bylo léčeno 6 let nebo déle.

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

pJIA II

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

Z pozorovaných údajů vyplývá, že v týdnu 12 bylo dosaženo odpovědi Ped ACR 30 u 93,5 % subjektů a v týdnu 24 bylo této odpovědi dosaženo u 90,0 % subjektů. Poměr subjektů s odpovědí Ped ACR 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 Ped ACR 30 v týdnu 24 (n = 27 ze 30 pacientů), přetrvávala v OLE fázi odpověď Ped ACR 30 po dobu až 60 týdnů u těch, kterým byl podáván adalimumab po celou dobu studie. Celkově bylo 20 subjektů léčeno po dobu 60 týdnů nebo déle.

Entezopatická artritida

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

do maximálně 192 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna v počtu aktivních kloubů s artritidou (otok nezpůsoben deformitou nebo klouby s úbytkem pohyblivosti plus bolest a/nebo citlivost) od počátku do týdne 12, které bylo dosaženo průměrným procentuálním snížením −62,6 % (střední procentuální změna −88,9 %) u pacientů ve skupině s adalimumabem ve srovnání s −11,6 % (střední procentuální změna −50,0 %) u pacientů ve skupině s placebem. Zlepšení v počtu aktivních kloubů s artritidou bylo během OL období do týdne 156 udrženo u 26 z 31 (84 %) pacientů ve skupině s adalimumabem, kteří setrvávali ve studii. Ačkoli to nebylo statisticky významné, u většiny pacientů bylo prokázáno klinické zlepšení sekundárních cílových parametrů, jako počet míst s entesitidou, počet citlivých kloubů (TJC), počet oteklých kloubů (SJC), pediatrická ACR 50 odpověď a pediatrická ACR 70 odpověď.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 27: Výsledky účinnosti v týdnu 16 u ložiskové psoriázy u pediatrických pacientů

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

[a] MTX = methotrexát
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *versus* MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

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 adalimumabu budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

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

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrno v tabulce 28.

Tabulka 28: Režim udržovací dávky

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

Výsledky hodnocení účinnosti

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

Rozsah klinické remise a klinické odpovědi (definované jako snížení skóre PCDAI o minimálně 15 bodů v porovnání s výchozím stavem) je prezentován v tabulce 29. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 30.

Tabulka 29: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou PCDAI klinická remise a odpověď

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

* p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou

Tabulka 30: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	p-hodnota[1]
Vysazení kortikosteroidů	**n = 33**	**n = 38**	
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů[2]	**n = 60**	**n = 57**	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštěle[3]	**n = 15**	**n = 21**	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-hodnota pro standardní dávku v *porovnání* se sníženou dávkou

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

[3] Definováno jako 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 obou terapeutických skupinách 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 % (46z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

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

V týdnu 8 bylo 62 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď na parciálním Mayo skóre (PMS; definováno jako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě), randomizováno rovnoměrně do dvojitě zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k užívání placeba, ale nebyli zahrnuti do potvrzující analýzy účinnosti.

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

Pacienti, kteří splnili kritéria pro vzplanutí nemoci v týdnu 12 nebo později, byli randomizováni do skupiny, která dostávala opětovně indukční dávku 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) nebo dávku 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg), a pokračovali v léčbě svým příslušným režimem udržovací dávky.
Výsledky hodnocení účinnosti

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

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojitě zaslepených indukčních skupin přípravku adalimumab jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31: Klinická remise podle PMS po 8 týdnech

	Adalimumab[a] maximálně 160 mg v týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	**Adalimumab[b, c] maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** n=47
Klinická remise	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
[c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2
Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnech 4 a 6
Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílový parametr

V týdnu 52 byly klinická remise podle FMS u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická odpověď podle FMS (definovaná jako snížení Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % oproti výchozím hodnotám) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, zhojení sliznice podle FMS (definováno jako Mayo endoskopické subskóre ≤ 1) u pacientů s odpovědí v týdnu 8, klinická remise podle FMS u pacientů s remisí v týdnu 8 a podíl subjektů v remisi bez kortikosteroidů podle FMS v týdnu 8 hodnoceny u pacientů, kteří dostávali adalimumab v dvojitě zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 32).

Tabulka 32: Výsledky účinnosti po 52 týdnech

	Adalimumab[a] maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	**Adalimumab[b] maximálně 40 mg jednou týdně** n=31
Klinická remise u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinická odpověď u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Zhojení sliznice u pacientů s odpovědí s PMS v týdnu 8	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)

Klinická remise u pacientů s remisí s PMS v týdnu 8	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remise bez kortikosteroidů v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS [c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny [b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně [c] U pacientů, kteří na počátku dostávali souběžně kortikosteroidy Pozn.: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI <10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 33).

Tabulka 33: Výsledky výzkumných cílových parametrů podle PUCAI

	Týden 8	
	Adalimumab[a] maximálně 160 mg v týdnu 0/ placebo v týdnu 1 n=30	**Adalimumab[b,c] maximálně 160 mg v týdnech 0 a 1** n=47
Klinická remise podle PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinická odpověď podle PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Týden 52	
	Adalimumab[d] maximálně 40 mg jednou za dva týdny n=31	**Adalimumab[e] maximálně 40 mg jednou týdně** n=31
Klinická remise podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAI v týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnu 0, placebo v týdnu 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [c] Nezahrnuje nezaslepenou indukční dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximální dávka 160 mg) v týdnech 0 a 1 a 1,2 mg/kg (maximální dávka 80 mg) v týdnu 2 [d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny [e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou týdně Pozn. 1: Obě indukční skupiny dostávaly 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) v týdnu 4 a 6 Pozn. 2: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 8 byli považováni za pacienty, kteří nesplnili cílové parametry Pozn. 3: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

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

Kvalita života

U skupin léčených adalimumabem bylo pozorováno klinicky významné zlepšení v parametrech kvality života (včetně WPAI skóre a IMPACT III).

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

Uveitida u pediatrických pacientů

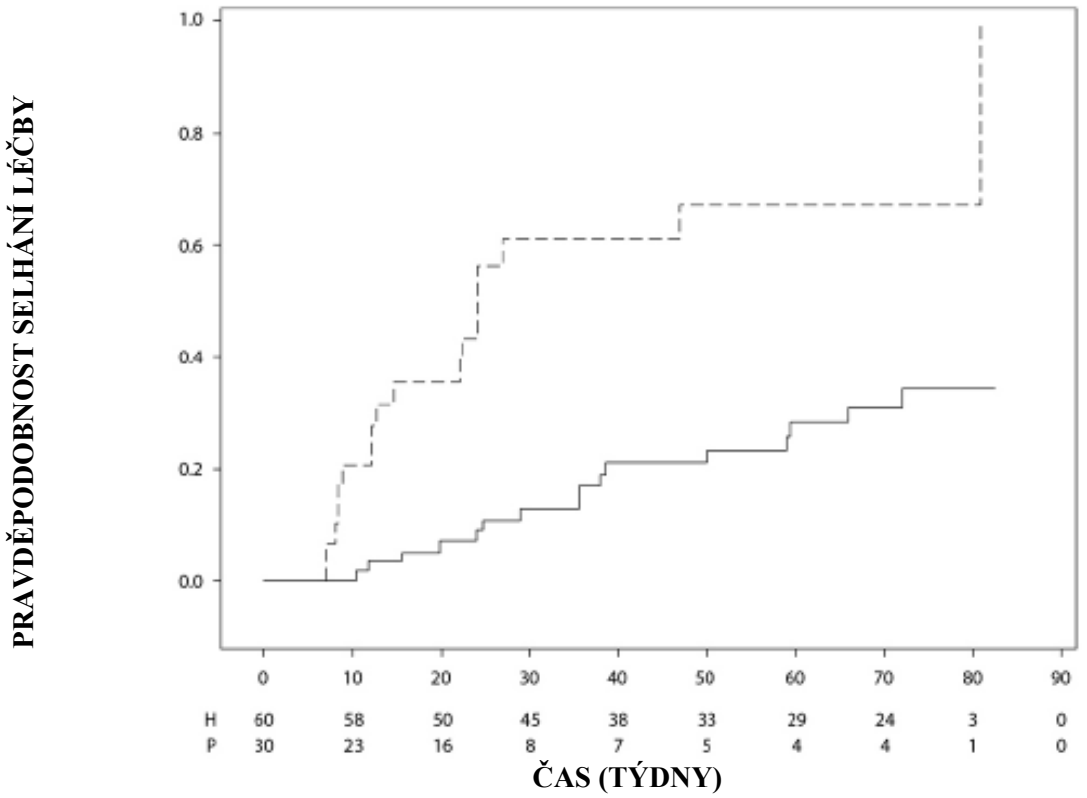
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s aktivní JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď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

Primárním cílovým parametrem 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 souběžně podávaného léčivého přípravku a přerušení léčby po delší časové období.

Klinická odpověď

Adalimumab významně prodloužil dobu do selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 3, P < 0,0001 z log rank testu). Medián doby do selhání léčby byl 24,1 týdnů u pacientů s placebem, zatímco medián doby do selhání léčby nebylo možné odhadnout u pacientů léčených adalimumabem, protože léčba selhala u méně než poloviny těchto pacientů. Adalimumab významně snížil riziko selhání léčby o 75 % v porovnání s placebem, jak je uvedeno podle hodnoty poměru rizik (HR = 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49]).

Obrázek 3: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do selhání léčby ve studii u pediatrických pacientů s uveitidou



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

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

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

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnižší sérové

koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) u těch pacientů, kteří používali adalimumab bez methotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) u těch, kteří současně užívali methotrexát.

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

Po podání dávky 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné (±SD) nejnižší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dospělých pacientů s psoriázou léčených adalimumabem v monoterapii v dávce 40 mg každý druhý týden byly průměrné nejnižší koncentrace v ustáleném stavu 5 µg/ml.

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

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

Expozice adalimumabu u dospívajících pacientů s HS byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky napříč indikacemi u dalších pediatrických pacientů (pediatrická psoriáza, juvenilní idiopatická artritida, pediatrická Crohnova choroba a entezopatická artritida). Doporučený režim dávkování u dospívajících s HS je 40 mg každý druhý týden. Vzhledem k tomu, že expozice adalimumabu může být ovlivněna tělesnou hmotností, může být u adolescentů s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování pro dospělé, a to 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 mg (80/40 mg).

U pacientů, kteří setrvávali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší (±SD) koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné 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 v týdnu 0, 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.

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

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 průměrné 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 a UC).

Vztah expozice-odpověď u pediatrické populace

Na základě dat z klinické studie u pacientů s JIA (pJIA a ERA) byl stanoven vztah expozice-odpověď mezi plazmatickými koncentracemi a Ped ACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti Ped ACR 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

Natrium-hydrogen-glutamát
Sorbitol (E420)
Methionin
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Jednotlivá předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero přípravku Hulio mají být uchovávány při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 8 týdnů. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněny před světlem a znehodnoceny, pokud nejsou použity v průběhu těchto 8 týdnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné jednorázové injekční stříkačce s automatickým ochranným krytem jehly. Injekční stříkačka je vyrobena z cykloolefinového polymeru se zátkou (chlorobutylová pryž, bez latexu) a jehlou (nerezová ocel) s krytem jehly (butyl/dienový polymer a polypropylen, bez latexu).

Velikosti balení:
- 1 předplněná injekční stříkačka (se 2 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 2 předplněné injekční stříkačky (se 2 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 4 předplněné injekční stříkačky (se 4 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 6 předplněných injekčních stříkaček (se 6 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 1 předplněná injekční stříkačka
- 2 předplněné injekční stříkačky
- 4 předplněné injekční stříkačky
- 6 předplněných injekčních stříkaček

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném jednorázovém peru obsahujícím předplněnou injekční stříkačku. Injekční stříkačka uvnitř pera je vyrobena z cykloolefinového polymeru se zátkou (chlorobutylová pryž, bez latexu) a jehlou (nerezová ocel) s krytem jehly (butyl/dienový polymer a polypropylen, bez latexu).

Velikosti balení:
- 1 předplněné pero (se 2 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 2 předplněná pera (se 2 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 4 předplněná pera(se 4 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 6 předplněných per (se 6 tampóny napuštěnými alkoholem)
- 1 předplněná pero
- 2 předplněné pera
- 4 předplněné pera
- 6 předplněných per

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/18/1319/001 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/002 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/003 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
EU/1/18/1319/004 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/005 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/006 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 3. srpna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japonsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irsko

Na vytištěné příbalové informaci o léčivém přípravku musí být uvedeno jméno a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY 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 veškerých schválených následných aktualizací RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Hulio na trh se v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným státním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu,

včetně komunikačních médií, způsobu distribuce a veškerých dalších aspektů programu. Edukační material má podobu Informační karty pacienta.

Informační karta pacienta (pro dospělé a pediatrické pacienty) by měla obsahovat následující klíčové prvky:

- Závažné infekce
- Tuberkulóza
- Rakovina
- Poruchy nervového systému
- Očkování

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÁ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

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.
K pediatrickému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/009 1 balení
EU/1/18/1319/010 2 balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SAMOLEPKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hulio 20 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – JEDNOTLIVÁ BALENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička
1 sterilní injekční stříkačka
1 sterilní jehla
1 sterilní adaptér k injekční lahvičce
2 tampóny napuštěné alkoholem

[Text zobrazený na zásobníku uvnitř krabice:]
Hulio
Injekční lahvička
Injekční stříkačka
Jehla
Adaptér lahvičky
Příbalová informace
Tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

Každé balení je určeno pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY (S BLUE BOXem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
Vícečetné balení: 2 balení po 1 injekční lahvičce.
Jedno balení obsahuje:
1 injekční lahvička
1 sterilní injekční stříkačka
1 sterilní jehla
1 sterilní adaptér k injekční lahvičce
2 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

Každé balení je určeno pouze k jednorázovému použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/007 2 injekční lahvičky (2 balení po 1)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABIČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY (BEZ BLUE BOXu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička 0,8 ml obsahuje adalimumabum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E 420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička
1 sterilní injekční stříkačka
1 sterilní jehla
1 sterilní adaptér k injekční lahvičce
2 tampóny napuštěné alkoholem
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

[Text zobrazený na zásobníku uvnitř krabice:]
Hulio
Injekční lahvička
Injekční stříkačka
Jehla
Adaptér lahvičky
Příbalový leták
Tampóny napuštěné alkoholem

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hulio 40 mg/0,8 ml injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

40 mg/0.8 ml

6. JINÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol (E 420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněná injekční stříkačka, 2 tampóny napuštěné alkoholem
2 předplněné injekční stříkačky, 2 tampóny napuštěné alkoholem
4 předplněné injekční stříkačky, 4 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných injekčních stříkaček, 6 tampónů napuštěných alkoholem
1 předplněná injekční stříkačka
2 předplněné injekční stříkačky
4 předplněné injekční stříkačky
6 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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/001 1 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/002 2 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/003 6 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/011 1 balení
EU/1/18/1319/012 2 balení
EU/1/18/1319/013 4 balení
EU/1/18/1319/014 4 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/015 6 balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hulio 40 mg injekce
adalimumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje:
natrium-hydrogen-glutamát , sorbitol (E 420), methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 předplněné pero, 2 tampóny napuštěné alkoholem
2 předplněná pera, 2 tampóny napuštěné alkoholem
4 předplněná pera, 4 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných per, 6 tampónů napuštěných alkoholem
1 předplněné pero
2 předplněná pera
4 předplněná pera
6 předplněných per

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Uchovávejte pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1319/004 1 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/005 2 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/006 6 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/016 1 balení
EU/1/18/1319/017 2 balení
EU/1/18/1319/018 4 balení
EU/1/18/1319/019 4 balení (s tampóny napuštěnými alkoholem)
EU/1/18/1319/020 6 balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Hulio 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hulio 40 mg injekce
adalimumabum
Subkutánní podání
SC

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,8 ml

6. JINÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Hulio 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než podáte tento přípravek svému dítěti, protože obsahuje důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hulio u Vašeho dítěte a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku vždy u sebe nebo u svého dítěte a ponechte si ji 4 měsíce po poslední injekci přípravku Hulio, kterou Vaše dítě dostane.
- 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 dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Hulio svému dítěti
3. Jak se přípravek Hulio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hulio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá

Přípravek Hulio obsahuje léčivou látku adalimumab, lék působící na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hulio je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:
- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida;
- entezopatická artritida;
- Crohnova choroba u dětí;
- ložisková psoriáza u dětí;
- uveitida u dětí.

Léčivá látka v přípravku Hulio, 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 (TNFα), která působí v imunitním (obranném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα snižuje přípravek Hulio zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které se většinou poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hulio se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Hulio.

Váš ošetřující lékař rozhodne, zda bude přípravek Hulio podáván s methotrexátem nebo samostatně.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, kde se šlachy připojují ke kloubům.

Přípravek Hulio se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku může Vaše dítě užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy podán přípravek Hulio.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

Ložisková psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje zarudlými strupovitými skvrnami, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, 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 Hulio se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži ani léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střeva.

Přípravek Hulio se používá k léčbě středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Vaše dítě nejprve dostane jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vašemu dítěti ke snížení známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Hulio.

Uveitida u pediatrických pacientů

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Hulio se používá k léčbě dětí ve věku od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou a se zánětem, který postihuje přední část oka.

Tento zánět vede ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Hulio tento zánět snižuje.

Vaše dítě nejprve dostane jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinné, bude Vašemu dítěti ke snížení známek a příznaků jeho choroby podán přípravek Hulio.

Přípravek Hulio je určen k léčbě :
- dětí a dospívajících od 2 do 17 let s chronickou neinfekční uveitidou, které mají zánět postihující přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Hulio svému dítěti

Nepoužívejte přípravek Hulio

– Jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

– Jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
– Jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste lékaře informoval(a), 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 Hulio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

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

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postihující jednu část těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hulio na dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte dětského lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hulio může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, či jiné neobvyklé infekční organismy a sepsi (otrava krve).
- Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Dětský lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.
- Informujte dětského lékaře, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte dětského lékaře, pokud se u Vás vyskytovaly opakované infekce nebo jiné stavy, které zvyšují riziko infekcí.
- Je třeba, aby Vaše dítě i jeho lékař věnovali zvýšenou pozornost známkám infekce, po dobu léčby přípravkem Hulio. Je důležité, abyste sdělil(a) svému lékaři, pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky infekcí, jako jsou horečka, rány, pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby adalimumabem lékař Vaše dítě vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u něj nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení a výsledky těchto vyšetření zaznamená do informační karty dítěte.
- Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu, anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) dětskému lékaři. Pokud má Vaše dítě aktivní tuberkulózu, přípravek Hulio mu nepodávejte.
- K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že Vaše dítě bylo na tuberkulózu preventivně přeléčeno.
- Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned dětskému lékaři.

Virus hepatitidy B

- Jestliže je Vaše dítě nositelem viru hepatitidy typu B (HBV), jestliže má aktivní infekci HBV nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to dětskému lékaři. Lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru, způsobovat jeho opětovnou aktivaci. V některých vzácných případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Operace a stomatologický zákrok

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický zákrok, informujte dětského lékaře, že je Vaše dítě léčeno přípravkem Hulio. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé, avšak oslabené formy bakterií či virů, které mohou způsobit infekci, a neměly by proto být podávány během léčby přípravkem Hulio.
- Domluvte se s dětským lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete dítě očkovat.
- Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Hulio.
- Pokud Vaše dcera dostala přípravek Hulio během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámil(a) dětskému lékaři a jiným zdravotnickým pracovníkům, že jí byl přípravek Hulio v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné její dítě očkovat.

Selhání srdce

- Je důležité, abyste sdělil(a) 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 Hulio, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající příznaky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat dětského lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny či snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s dětským lékařem. Dětský lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými antagonisty TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu a leukémie

(rakovin postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Hulio, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován specifický a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni lékem azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte dětskému lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hulio.
- U pacientů léčených adalimumabem byly kromě toho pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající známky či oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to dětskému lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα antagonistou, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro něj léčba antagonistou TNFα vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Ve vzácných případech může vést léčba adalimumabem k syndromu podobnému lupusu. Pokud se objeví příznaky, jako je trvalá nevysvětlitelná vyrážka, horečka, bolest kloubů nebo únava, kontaktujte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a přípravek Hulio

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo, nebo které možná bude užívat.

Přípravek Hulio nesmí Vaše dítě používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace přípravku Hulio a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím dětského lékaře.

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

Těhotenství a kojení

- Vaše dcera má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Hulio.
- 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 Hulio má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hulio lze podávat během kojení.
- Jestliže Vaše dcera dostávala přípravek Hulio během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte své dcery, že dcera během těhotenství používala přípravek Hulio. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80

Jedna předplněná stříkačka přípravku Hulio obsahuje 19,1 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám dětský lékař řekl, že Vaše dítě nesnáší některé cukry nebo má Vaše dítě diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte dětského lékaře, než začnete tento léčivý přípravek svému dítěti podávat.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každé 20mg předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Hulio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á) některou z instrukcí nebo máte jakékoli otázky, poraďte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hulio, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg (jako dvě 20mg injekce v jednom dni) následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše lékař Vašemu dítěti úvodní dávku 80 mg (jako čtyři 20mg injekce v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako čtyři 20 mg injekce v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše lékař Vašemu dítěti úvodní dávku 160 mg (jako osm 20 mg injekcí v jednom dni nebo čtyři 20 mg injekce ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako čtyři 20 mg injekce v jednom dni) o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař dávku zvýšit na 40 mg každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s uveitidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností do 30 kg:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg (jako dvě 20 mg injekce v jednom dni), která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování. Doporučuje se podávat přípravek Hulio v kombinaci s methotrexátem.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg každý druhý týden. Doporučuje se podávat přípravek Hulio v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hulio se podává injekčně pod kůži (subkutánní podání).

Podrobné pokyny k injikování přípravku Hulio jsou uvedeny v Návodu k použití.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hulio, než jste měl(a)

Pokud jste dítěti náhodně aplikoval(a) přípravek Hulio častěji, než bylo předepsáno, kontaktujte dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší než požadované množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal nebo lék, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hulio

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci, máte mu aplikovat další dávku přípravku Hulio ihned, jak si vzpomenete. Poté svému dítěti podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže Vaše dítě přestalo používat přípravek Hulio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hulio přerušit, musíte konzultovat s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se dětského lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.
Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují okamžitou odbornou léčbu.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední injekci přípravku Hulio.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce či selhání srdce:
- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou nebo nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost při fyzické zátěži nebo v poloze v leže, 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, kašlání;
- příznaky nervových poruch jako brnění, znecitlivění, dvojí vidění či slabost rukou nebo nohou;
- příznaky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou přestavovat nežádoucí účinky uvedené níže, které byly pozorovány při užívání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, infekce hltanu, zápalu plic);
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka
- bolest kostí a svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušní infekce,
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- mírné alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)

- poruchy zraku;
- záněty a otoky očního víčka nebo oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- rudnutí kůže;
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy);
- kašel;
- astma;
- dušnost
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy;
- kyselost/reflux žaludeční šťávy;
- syndrom suchého oka (projevující se suchostí spojivek a suchostí v ústech);
- tvorba modřin
- svědivá vyrážka
- svědění, záněty kůže (včetně ekzému);
- lámavost nehtů na prstech rukou i nohou
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení lupénky (zarudlá, šupinatá kůže);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (otok);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvýšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- pomalé hojení ran.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):
- oportunní infekce (včetně tuberkulózy a jiné infekce, které se objevují, když je snížená odolnost vůči nemocem);
- neurologické infekce (včetně virového zánětu mozkových blan);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina
- lymfom (rakovina postihující mízní systém);
- melanom;
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako stav zvaný sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- nepravidelný srdeční rytmus;
- srdeční problémy, které mohou způsobit dušnost nebo otok kotníku;
- srdeční infarkt
- váček ve stěně hlavní tepny, zánět a sraženina žíly, ucpání cévy;
- plicní onemocnění způsobující dušnost (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- hromadění tekutiny kolem plic;
- zánět slinivky břišní;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);

- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (ukládání tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence;
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):
- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu vedoucího k oku a Guillain-Barré syndrom, stav, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční záchvat (infarkt);
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky včetně malátnosti, horečky bolesti hlavy a vyrážky);
- obličejový edém (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- zánětlivá kožní vyrážka;
- lupus-like syndrom;
- 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);
- 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;
- zhoršující se kožní vyrážka a svalová slabost;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hulio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné injekční stříkačky přípravku Hulio při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 8 týdnů. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem. Jakmile je vyjmut z lednice a ponechán při pokojové teplotě, stříkačka **musí být použita do 8 týdnů nebo zlikvidována,** a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hulio obsahuje

– Léčivou látkou je adalimumabum.
– Pomocnými látkami jsou natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol, methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci (viz bod 2 – „Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80“).

Jak přípravek Hulio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hulio 20 mg injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce je dodáván jako sterilní roztok 20 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,4 ml čirého nebo slabě opalescentního, bezbarvého až světle hnědožlutého roztoku.

Předplněná injekční stříkačka je plastová injekční stříkačka se zátkou (bez latexu) a jehlou s krytem jehly (bez latexu).
Jedno balení obsahuje 1 nebo 2 injekční stříkačky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hulio je k dispozici také jako lahvička pro pediatrické použití nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin

D09 C6X8
Irsko

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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.

Návod k použití

Přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš dětský lékař, zdravotní sestra nebo jiný zdravotník Vám ukáže, jak připravíte a podáte injekci přípravku Hulio v předplněné injekční stříkačce. Pokud Vám cokoli není jasné, zeptejte se svého dětského lékaře.

Nepokoušejte se podat svému dítěti injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak to provést. Po řádném procvičení si může Vaše dítě podat injekci samo nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo pečovatel.

Jedna předplněná injekční stříkačka pro jednorázové podání obsahuje jednu dávku 20 mg adalimumabu.

Nemíchejte roztok Hulio s jinými léky.

Abyste si zapamatoval(a) dny, ve kterých máte podat injekci přípravku Hulio, můžete si udělat poznámku v kalendáři či diáři.

Než začnete

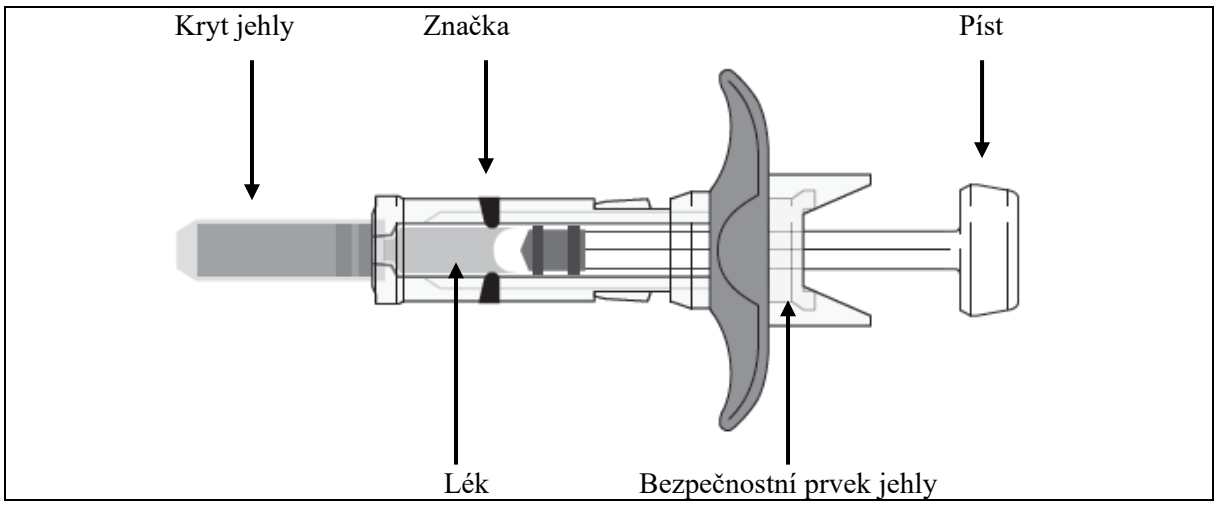
Najděte klidné místo s dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochou a připravte si všechny pomůcky potřebné k podání injekce.

Pomůcky, které budete potřebovat:
- 1 předpněná injekční stříkačka
- 1 alkoholový tampón (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 gázový nebo vatový tampónek (není součástí balení přípravku Hulio)

Pokud Vám některé potřebné pomůcky chybí, obraťte se na svou zdravotní sestru nebo lékárníka.

Příprava předplnění injekční stříkačky

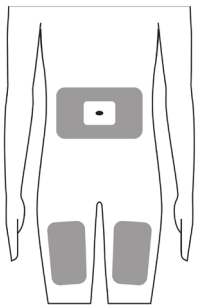
Předplněná injekční stříkačka se musí uchovávat v chladničce (v rozmezí 2 až 8 °C).
- Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z chladničky nejméně 30 minut před plánovaným použitím, aby se obsah ohřál na pokojovou teplotu.
  - K ohřátí injekční stříkačky NEPOUŽÍVEJTE žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
  - Po ohřátí na pokojovou teplotu již NEVRACEJTE injekční stříkačku zpět do chladničky.
- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční stříkačce.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku s uplynulým datem použitelnosti.
- Zkontrolujte injekční stříkačku, abyste se ujistili že lék je u značky nebo v její blízkosti (můžete jí jemně zatřepat, abyste viděli kapalinu) a že je roztok v injekční stříkačce čirý, bezbarvý a bez částic.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku, pokud lék není blízko značky.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm částice.



Postup při podání injekce

Pečlivě dodržujte tento postup při každém podání přípravku Hulio v předplněné injekční stříkačce:

Krok 1 – vyberte a připravte místo vpichu injekce



Přípravek Hulio v předplněné injekční stříkačce se podává podkožně. Injekce se má podat do stehna nebo břicha.

Místo vpichu je nutné s každou injekcí střídat a měnit a držet se nejméně 3 cm od posledního místa vpichu.

Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

- Injekci NEVPICHUJTE do kůže, která je zarudlá, zatvrdlá, citlivá nebo na které jsou modřiny.
- Injekci NEVPICHUJTE do jizev ani strií.
- Pokud má Vaše dítě lupénku, NEVPICHUJTE injekci do vyvýšených, hrubých, zarudlých či šupinatých ložisek nebo lézí na kůži.
- Injekci NEVPICHUJTE přes oděv. Oděv, který může zakrývat místo vpichu injekce, odhrňte.

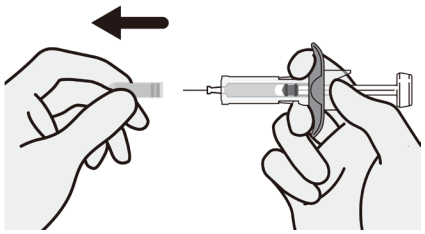
Krok 2 – umyjte si ruce
Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Krok 3 – příprava místa k podání injekce
Otřete vybrané místo vpichu na kůži tampónem napuštěným alkoholem.

- Počkejte, až kůže sama uschne, nevysušujte ji.

NEDOTÝKEJTE se místa vpichu před aplikací injekce

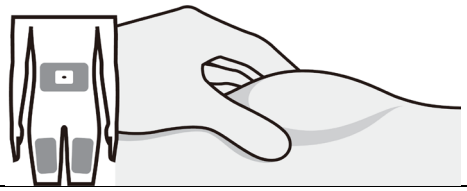
Krok 4 – Sejměte kryt jehly



Sejměte kryt jehly tažením rovně od injekční stříkačky. Z jehly může uniknout několik kapek tekutiny, což je normální. Také je normální, že jsou vidět vzduchové bubliny.

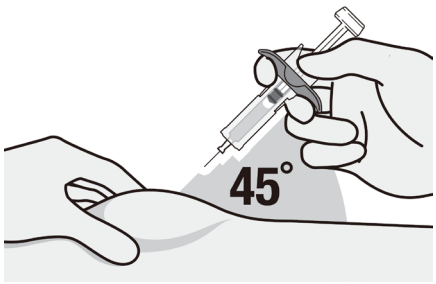
- NESUNDÁVEJTE kryt jehly, dokud nejste připraven(a) podat injekci.
- NEOTÁČEJTE ani NEOHÝBEJTE kryt jehly, když jej sundáváte, můžete tím jehlu poškodit.
- NEDOTÝKEJTE se nikdy pístu ani jej NEVYTAHUJTE zpět
- NEZAKRÝVEJTE jehlu, nedotýkejte se jí prsty, ani se jehlou nedotýkejte jiných předmětů.
- NEVYTLAČUJTE žádné vzduchové bubliny.
- NEPOUŽÍVEJTE předplněnou injekční stříkačku, pokud po odstranění krytu upadne.

Krok 5 – Stiskněte a podržte místo vpichu



Jemně stiskněte místo vpichu, abyste vytvořil(a) vyvýšenou oblast, a pevně ji držte.

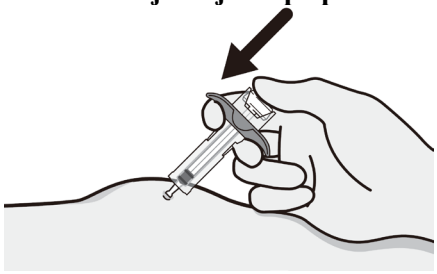
Krok 6 – Zaveďte jehlu do místa vpichu



Pod úhlem 45° k místu vpichu zaveďte jehlu do místa rychlým pohybem podobným hodu šipkou.

Dávejte pozor, abyste se při zavádění jehly nepíchli do prstů, kterými držíte místo vpichu..

Krok 7 – Podejte injekci přípravku Hulio

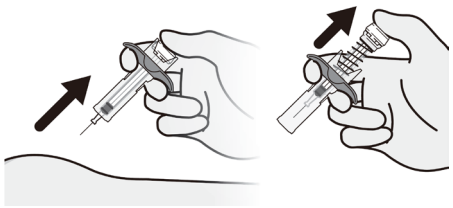


Po úplném zavedení jehly uvolněte stisknuté místo.

Pomalu stlačujte píst, dokud **<u>není vstříknut všechen lék</u>** a injekční stříkačka není prázdná.

- Pokud není píst ztlačen úplně dolů, bezpečnostní prvek se neaktivuje a nezakryje jehlu.
- Během podávání injekce stříkačkou nehýbejte, neotáčejte ani jí nekružte.

Krok 8 – Ukončete podání injekce, vytáhněte injekční stříkačku



Vytáhněte injekční stříkačku směrem od místa vpichu ve stejném úhlu, v jakém byla zavedena, a uvolněte palec z pístu.

Každá předplněná injekční stříkačka má bezpečnostní prvek, který po uvolnění pístu zatáhne a zakryje jehlu. Pokud se jehla nezatáhla, opatrně vyhoďte použitou stříkačku do nádoby na ostré předměty, aby nedošlo k poranění.

Pokud po injekci místo vpichu mírně krvácí, lehce přitlačte na kůži na několik vteřin gázový nebo vatový tampon. Místo vpichu NETŘETE. Pokud je zapotřebí, zakryjte místo injekce náplastí.

Krok 9 – Zlikvidujte injekční stříkačku a kryt jehly

Použitou injekční stříkačku a kryt jehly vyhoďte do schválené nádoby na ostré předměty.

Poraďte se s poskytovatelem zdravotní péče, jak správně zlikvidovat naplněnou nádobu na ostré předměty.

- NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku opakovaně.
- Jehlu znovu NEZAKRÝVEJTE
- NEVYHAZUJTE nádobu na ostré předměty do odpadkového koše.
- NERECYKLUJTE použitou odpadní nádobu na ostré předměty.
- Nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Hulio 40 mg/0,8 ml injekční roztok
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než podáte tento přípravek svému dítěti, protože obsahuje důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám rovněž vydá informační kartičku, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hulio u Vašeho dítěte a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartičku vždy u sebe nebo u svého dítěte a ponechte si ji 4 měsíce po poslední injekci přípravku Hulio, kterou Vaše dítě dostane.
- 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 dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Hulio svému dítěti
3. Jak se přípravek Hulio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hulio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá

Přípravek Hulio obsahuje léčivou látku adalimumab, lék působící na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hulio je určen k léčbě zánětlivých onemocnění popsaných níže:

- polyartikulární juvenilní idiopatická artritida u dětí od 2 do 17 let;
- entezopatická artritida u dětí od 6 do 17 let;
- Crohnova choroba u dětí od 6 do 17 let;
- ložisková psoriáza u dětí od 4 do 17 let;
- hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let;
- ulcerózní kolitida u dětí od 6 do 17 let;
- chronická neinfekční uveitida u dětí od 2 do 17 let postihující přední část oka.

Léčivá látka v přípravku Hulio, 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 (TNFα), která působí v imunitním (obranném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα snižuje přípravek Hulio 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 většinou poprvé objeví v dětství.

Přípravek Hulio 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 může Vaše dítě užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude mu k léčbě juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy podán přípravek Hulio.

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střeva.

Přípravek Hulio se používá k léčbě Crohnovy choroby u dětí od 6 do 17 let. Vaše dítě nejprve dostane jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vašemu dítěti ke snížení známek a příznaků Crohnovy choroby podán přípravek Hulio.

Ložisková psoriáza u 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 ztluštění, 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 Hulio se používá k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži ani léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Postihuje nejčastěji specifické oblasti kůže, jako jsou místa pod prsy, podpažní jamky, vnitřní strana stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se mohou tvořit jizvy.

Přípravek Hulio se používá pro léčbu hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 let. Přípravek Hulio může snižovat počet uzlů a abscesů a bolest, která často souvisí s onemocněním. Zpočátku mohou pacienti dostat jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude pacientům podán přípravek Hulio.

Ulcerózní kolitida u dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Přípravek Hulio se používá k léčbě středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí od 6 do 17 let. Vaše dítě může zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud u Vašeho dítěte tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, pak ke zmírnění projevů tohoto onemocnění dostane přípravek Hulio

Chronická neinfekční uveitida postihující přední část oka

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Hulio tento zánět snižuje.

Přípravek Hulio se používá k léčbě dětí a dospívajících ve věku od 2 do 17 let s chronickou neinfekční uveitidou a se zánětem, který postihuje přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Hulio svému dítěti

Nepoužívejte přípravek Hulio

– Jestliže je Vaše dítě alergické na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
– Jestliže má Vaše dítě závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vašeho dítěte vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
Jestliže Vaše dítě trpí středně těžkým nebo těžkým srdečním selháním. Je důležité, abyste lékaře informoval(a), 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 Hulio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

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

Infekce

- Jestliže má Vaše dítě nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce v jedné části těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hulio na dětského lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte dětského lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hulio může být Vaše dítě náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud má Vaše dítě problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, či jiné neobvyklé infekční organismy a sepsi (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) dětského lékaře, pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby. Dětský lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby adalimumabem lékař Vaše dítě vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u něj nevyskytly. To znamená, že podrobně zhodnotí onemocnění, která Vaše dítě prodělalo dříve a provede kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení a výsledky těchto vyšetření zaznamená do informační karty Vašeho dítěte. Pokud Vaše dítě prodělalo tuberkulózu, anebo bylo v blízkém kontaktu s osobou s tuberkulózou, je velmi důležité, abyste to řekl(a) dětskému lékaři. K rozvoji tuberkulózy může v průběhu léčby dojít i v případě, že Vaše dítě bylo na tuberkulózu preventivně přeléčeno. Pokud se u Vašeho dítěte objeví příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na hmotnosti, apatie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned dětskému lékaři.

Cestovní/opakované infekce

- Informujte dětského lékaře, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- Informujte dětského lékaře, pokud se u Vás 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 aktivní infekci HBV nebo si myslíte, že by mohlo být ohroženo infekcí HBV, sdělte to dětskému lékaři. Lékař Vaše dítě na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru, způsobovat jeho opětovnou aktivaci. V některých vzácných případech, zvláště pokud Vaše dítě bere jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Operace a stomatologický zákrok

- Pokud má být Vašemu dítěti provedena operace nebo stomatologický zákrok, informujte dětského lékaře, že je Vaše dítě léčeno přípravkem Hulio. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé, avšak oslabené formy bakterií či virů, které mohou způsobit onemocnění, a neměly by proto být podávány během léčby přípravkem Hulio v případě, že způsobují infekce.
- Domluvte se s dětským lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete dítě očkovat.
- Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Hulio.
- Pokud Vaše dítě dostalo přípravek Hulio během těhotenství, může být dítě Vašeho dítěte náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců po poslední dávce přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že mu byl přípravek Hulio v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné dítě očkovat.

Selhání srdce

- Je důležité, abyste sdělil(a) 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 Hulio, musí být lékařem pečlivě sledován stav jeho srdce. Pokud se u Vašeho dítěte vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat dětského lékaře.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají Vašemu dítěti zastavit krvácení. Jestliže má Vaše dítě horečku, která neodeznívá, modřiny či snadno krvácí, případně je velmi bledé, ihned se spojte s dětským lékařem. Dětský lékař může rozhodnout o ukončení léčby.

Rakovina

- U dětí i dospělých léčených adalimumabem nebo jinými antagonisty TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy,

jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu (rakovinu postihující mízní systém) a leukémie (rakovin postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže Vaše dítě používá přípravek Hulio, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován specifický a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni lékem azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte dětskému lékaři, pokud Vaše dítě užívá azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hulio.

- U pacientů léčených adalimumabem byly kromě toho pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající známky či oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to dětskému lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα antagonistou, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže Vaše dítě trpí CHOPN nebo hodně kouří, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro něj léčba antagonistou TNFα vhodná.

Autoimunitní onemocnění

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

Další léčivé přípravky a přípravek Hulio

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo, nebo které možná bude užívat.

Přípravek Hulio nesmí Vaše dítě používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace přípravku Hulio a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím dětského lékaře.

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

Těhotenství a kojení

- Vaše dcera má zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Hulio.
- 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 Hulio má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hulio lze podávat během kojení.
- Jestliže Vaše dcera dostávala přípravek Hulio během těhotenství, může být její dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním dítěte své dcery, že dcera během těhotenství používala přípravek Hulio. Více informací týkající se očkování najdete v „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hulio může mít podružný vliv na schopnost Vašeho dítěte řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po použití přípravku Hulio se může objevit pocit točení hlavy (závrať) a poruchy vidění.

Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80

Každá injekční lahvička přípravku Hulio obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám dětský lékař řekl, že Vaše dítě nesnáší některé cukry nebo má Vaše dítě diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte dětského lékaře, než začnete tento léčivý přípravek svému dítěti podávat.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každé 40mg injekční lahvičce, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Hulio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á) některou z instrukcí nebo máte jakékoli otázky, poraďte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hulio, pokud Vaše dítě potřebuje jinou dávku.

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s Crohnovou chorobou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše lékař Vašemu dítěti úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše lékař Vašemu dítěti dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař dávku zvýšit na 40 mg každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.
Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.

Dospívající s hidradenitis suppurativa (od 12 do 17 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)

Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jednou denně) následované dávkou 40 mg každý druhý týden začínající o týden později. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 40 mg každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Během léčby přípravkem Hulio se doporučuje postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností do 30 kg:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování.

Pacientům s předepsanou plnou dávkou 40 mg přípravku Hulio je u lékárníka k dispozici také předplněné pero 40 mg a předplněná injekční stříkačka 40 mg.

Způsob a cesta podání

Přípravek Hulio se podává injekčně pod kůži (subkutánní podání).

Podrobné pokyny k injikování přípravku Hulio jsou uvedeny v Návodu k použití.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hulio, než jste měl(a)

Pokud jste dítěti náhodně aplikoval(a) přípravek Hulio častěji, než bylo předepsáno, kontaktujte dětského lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší než požadované množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal nebo lék, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hulio

Pokud svému dítěti zapomenete podat injekci, máte mu aplikovat další dávku přípravku Hulio ihned, jak si vzpomenete. Poté svému dítěti podejte další dávku původně plánovaný den, jako kdybyste nezapomněl(a) na předchozí dávku.

Jestliže Vaše dítě přestalo používat přípravek Hulio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hulio přerušit, musíte konzultovat s lékařem Vašeho dítěte. Po ukončení léčby se Vašemu dítěti mohou příznaky vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se dětského lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují okamžitou odbornou léčbu.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední injekci přípravku Hulio.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce či selhání srdce:
- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou nebo nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost při fyzické zátěži nebo v poloze v leže, nebo otoky nohou;
- bledá pokožka, závrať, přetrvávající horečka, tvorba modřin či snadné krvácení.

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, kašlání;
- příznaky nervových poruch jako brnění, znecitlivění, dvojí vidění či slabost rukou nebo nohou;
- příznaky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou přestavovat nežádoucí účinky uvedené níže, které byly pozorovány při užívání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, infekce hltanu, zápalu plic);
- abnormální výsledky krevních testů;
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka
- bolesti kostí a svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky);
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušních infekce,
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- mírné alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- záněty a otoky očního víčka nebo oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- rudnutí kůže;
  krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy);
- kašel;
- astma;
- dušnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy;
- kyselost/reflux žaludeční šťávy;
- syndrom suchého oka (projevující se suchostí spojivek a suchostí v ústech);
- tvorba modřin;
- svědivá vyrážka;
- svědění, záněty kůže (včetně ekzému);
- lámavost nehtů na prstech rukou i nohou
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení lupénky (zarudlá, šupinatá kůže);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (otok);

- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvýšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- pomalé hojení ran.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):
- oportunní infekce (včetně tuberkulózy a jiné infekce, které se objevují, když je snížená odolnost vůči nemocem);
- neurologické infekce (včetně virového zánětu mozkových blan);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina
- lymfom (rakovina postihující mízní systém);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako stav zvaný sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- nepravidelný srdeční rytmus;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- hromadění tekutiny kolem plic;
- zánět slinivky břišní;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (ukládání tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):
- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu vedoucího k oku a Guillain-Barré syndrom, stav, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční záchvat (infarkt);
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom;
- obličejový edém (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- zánětlivá kožní vyrážka;
- lupus-like syndrom;
- obličejový edém (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- 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);
- 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;
- zhoršující se kožní vyrážka a svalová slabost;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to dětskému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hulio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

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 Hulio obsahuje

– Léčivou látkou je adalimumabum.
– Pomocnými látkami jsou natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol, methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci (viz bod 2 – „Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80“).

Jak přípravek Hulio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hulio 40 mg injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml čirého nebo slabě opalescentního, bezbarvého až světle hnědožlutého roztoku.
Injekční lahvička Hulio je skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou. Přípravek Hulio se dodává v balení, které obsahuje 2 krabičky. Každá krabička obsahuje 1 injekční lahvičku, 1 sterilní injekční stříkačku, 1 injekční jehlu, 1 sterilní adaptér k injekční lahvičce a 2 tampóny napuštěné alkoholem.

Přípravek Hulio je k dispozici také jako předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irsko

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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.

Návod k použití

Přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš dětský lékař, zdravotní sestra nebo jiný zdravotník Vám ukáže, jak připravíte a podáte injekci svému dítěti. Sdělí Vám také předepsané množství (objem).

Nepokoušejte se podat svému dítěti injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak to provést. Po řádném procvičení si může Vaše dítě podat injekci samo nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo pečovatel.

Každá injekční lahvička obsahuje jednu dávku 40 mg adalimumabu.

Nemíchejte roztok Hulio s jinými léky v téže injekční stříkačce nebo injekční lahvičce.

Abyste si zapamatoval(a) dny, ve kterých máte podat injekci přípravku Hulio, můžete si udělat poznámku v kalendáři či diáři.

Než začnete

Ujistěte se, že znáte předepsané množství. Pokud množství neznáte, IHNED PŘESTAŇTE a zeptejte se dětského lékaře.

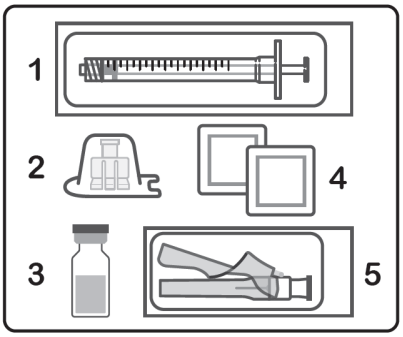
Najděte klidné místo s dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochou a připravte si všechny pomůcky potřebné k podání injekce.

Pomůcky, které budete potřebovat:
- 1 krabička s injekční lahvičkou přípravku Hulio k použití u dětí
- 1 odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 gázový nebo vatový tampónek (není součástí balení přípravku Hulio)

Pokud Vám některé potřebné pomůcky chybí, obraťte se na svou zdravotní sestru nebo lékárníka.

Příprava injekce s přípravkem Hulio

Jedna krabička s injekční lahvičkou přípravku Hulio bude obsahovat:
- 1 injekční stříkačku (1)
- 1 adaptér k injekční lahvičce (2)
- 1 injekční lahvičku s roztokem Hulio (3)
- 2 tampóny napuštěné alkoholem (4)
- 1 injekční jehlu (5)

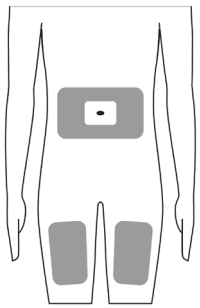


Balení přípravku Hulio se musí uchovávat v chladničce (v rozmezí 2 až 8 °C) až do doby, než se má použít.
- Vyjměte krabičku s jednou injekční lahvičkou z chladničky nejméně 30 minut před plánovaným použitím, aby se obsah ohřál na pokojovou teplotu. Pokud se v balení Hulio nachází druhá krabička s další injekcí, uložte ji ihned zpět do chladničky.
  - K ohřátí injekční lahvičky NEPOUŽÍVEJTE žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
  - Po ohřátí na pokojovou teplotu již NEVRACEJTE injekční lahvičku zpět do chladničky.
- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční lahvičce.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční lahvičku s uplynulým datem použitelnosti.
- Zkontrolujte, že je roztok v injekční lahvičce čirý, bezbarvý a bez částic.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční lahvičku, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm částice.

Postup při podání injekce

Pečlivě dodržujte tento postup při každém podání injekce přípravku Hulio:

Krok 1 – vyberte a připravte místo vpichu injekce



Břicho nebo stehna

Přípravek Hulio se podává subkutánní injekcí. Injekce se má podat do stehna nebo břicha.

Místo vpichu je nutné s každou injekcí střídat a měnit a držet se nejméně 3 cm od posledního místa vpichu.

Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

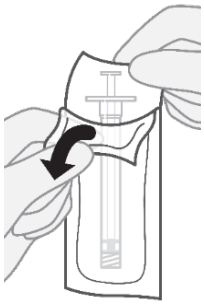
- Injekci NEVPICHUJTE do kůže, která je zarudlá, zatvrdlá, citlivá nebo na které jsou modřiny.
- Injekci NEVPICHUJTE do jizev ani strií.
- Pokud má Vaše dítě lupénku, NEVPICHUJTE injekci do vyvýšených, hrubých, zarudlých či šupinatých ložisek nebo lézí na kůži.
- Injekci NEVPICHUJTE přes oděv. Oděv, který může zakrývat místo vpichu injekce, odhrňte.

Krok 2 – umyjte si ruce

Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.

Příprava dávky přípravku Hulio pro injekci

Krok 3 – částečně otevřete obal injekční stříkačky a jehly



Částečně otevřete obal injekční stříkačky odloupnutím obalu na konci, který je nejblíže bílému pístu. Odtrhněte plastikový obal jen natolik, abyste odhalil(a) bílý píst, ale NEVYJÍMEJTE injekční stříkačku z obalu.

Částečně otevřete obal jehly odloupnutím obalu na konci, který je nejblíže žluté spojce injekční stříkačky. Odtrhněte obal jen natolik, abyste odhalil(a) žlutou spojku, ale NEVYJÍMEJTE jehlu z obalu.

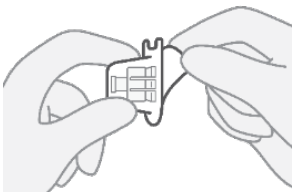
Krok 4 – odstraňte kryt a otřete zátku lahvičky

Odstraňte bílý plastový kryt z injekční lahvičky, abyste odkryli zátku lahvičky.

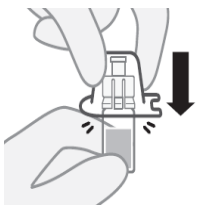
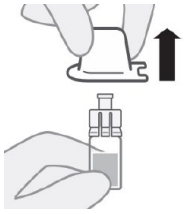
Použijte jeden z tampónů napuštěných alkoholem k otření zátky lahvičky a poté položte injekční lahvičku na rovný povrch.

- NEDOTÝKEJTE se zátky po jejím otření tampónem.

Krok 5 – připojte k injekční lahvičce adaptér



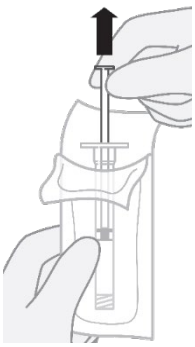
Odloupněte krycí fólii na balení adaptéru k injekční lahvičce, ale NEVYJÍMEJTE adaptér z balení.

Adaptér k injekční lahvičce, stále ještě ponechaný v průhledném obalu, uchopte a připevněte na zátku injekční lahvičky přitlačením adaptéru na lahvičku, dokud adaptér nezapadne na místo.

Jakmile jste si jistý(á), že je adaptér pevně připojen k injekční lahvičce, sejměte z něj obal.
Injekční lahvičku s adaptérem opatrně položte zpět na rovnou pracovní plochu. Dejte pozor, aby se lahvička nepřevrhla.

Krok 6 – vytažením pístu naberte dávku + 0,1 ml



Držte injekční stříkačku stále v obalu a POMALU vytáhněte bílý píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku (pokud je například předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte bílý píst po rysku 0,6 ml). NEVYTAHUJTE bílý píst ven ze stříkačky.

- Pokud jste vytáhli bílý píst ze stříkačky, stříkačku znehodnoťte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Hulio, aby Vám zajistil náhradu. NEZKOUŠEJTE vrátit bílý píst zpět do stříkačky.

Krok 7 – připevněte injekční stříkačku k adaptéru k injekční lahvičce a zatlačte píst

Držte injekční stříkačku za oblast s vyznačenými ryskami a vyjměte ji z obalu.

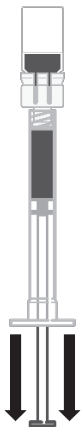
- NEDRŽTE injekční stříkačku za bílý píst.

Zasuňte špičku injekční stříkačky do adaptéru lahvičky a otáčejte stříkačkou po směru hodinových ručiček, dokud nebudou obě části pevně spojené.

- NEUTAHUJTE příliš silně.

Zatlačte píst zpět do stříkačky až úplně na konec. Tento krok je důležitý k odebrání správné dávky.

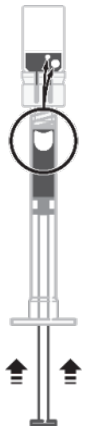
Krok 8 – vytažením pístu naberte dávku + 0,1 ml



Držte píst zatlačený do stříkačky a obraťte injekční lahvičku s připevněnou stříkačkou dnem vzhůru.

POMALU vytahujte píst, čímž naberete do injekční stříkačky roztok Hulio. Vytáhněte píst o 0,1 ml nad předepsanou dávku (pokud je například předepsaná dávka 0,5 ml, vytáhněte píst po rysku 0,6 ml).

Předepsaný objem nastavíte v pozdějším kroku.



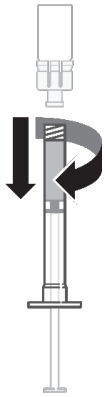
Pokud jsou v injekční stříkačce vzduchové bubliny, zatlačte píst zpět do stříkačky až úplně na konec, čímž vytlačíte roztok zpět do injekční lahvičky.

Opakujte tento krok a POMALÝM vytahováním pístu znovu naberte roztok do injekční stříkačky.

Pokud jsou v roztoku opět vzduchové bubliny, můžete tento krok zopakovat až třikrát.

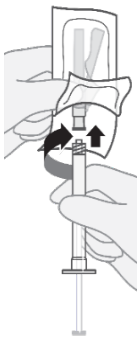
- NEDRŽTE injekční stříkačku za píst.
- NETŘEPEJTE injekční stříkačkou.
- Pokud jste vytáhli píst z injekční stříkačky, stříkačku znehodnoťte a kontaktujte svého dodavatele přípravku Hulio, aby Vám zajistil náhradu. NEZKOUŠEJTE vrátit bílý píst zpět do stříkačky.

Krok 9 – odpojte injekční stříkačku od adaptéru injekční lahvičky a připevněte jehlu



Odpojte adaptér injekční lahvičky od injekční stříkačky tak, že adaptérem pootočíte.

- NEDOTÝKEJTE se špičky stříkačky.
- NEDRŽTE injekční stříkačku za bílý píst.

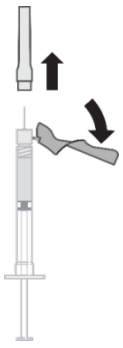


Připevněte k injekční stříkačce jehlu tím, že vsunete špičku stříkačky do žluté spojky na jehle. Otáčejte stříkačkou, dokud na ní jehla pevně nedrží.

- Když je jehla pevně připevněná ke stříkačce, sejměte průhledný obal jehly.

Příprava dávky

Krok 10 – odklopte růžový bezpečnostní kryt jehly a sejměte její kryt



Držte stříkačku tak, aby jehla směřovala vzhůru.
Odklopte růžový bezpečnostní kryt jehly a zatáhnutím kolmo vzhůru sejměte kryt jehly. NEOTÁČEJTE krytem jehly.

- NEDOTÝKEJTE se jehly.
- NEVRACEJTE kryt jehly zpátky na jehlu poté, co byl již sejmut.

Krok 11 – zkontrolujte a upravte předepsanou dávku

Držte injekční stříkačku v úrovni očí tak, aby jehla směřovala vzhůru a množství roztoku bylo dobře viditelné.
Ověřte správné předepsané množství podle předpisu lékaře.
Jemně zatlačte píst do injekční stříkačky, dokud nebude stříkačka obsahovat předepsané množství. Při zatlačování pístu může z jehly vytéct přebytečný roztok. Dejte pozor, aby Vám tekutina nevystříkla do očí.
Stříkačku opatrně položte na čistou a rovnou pracovní plochu.

- NEOTÍREJTE jehlu ani injekční stříkačku.

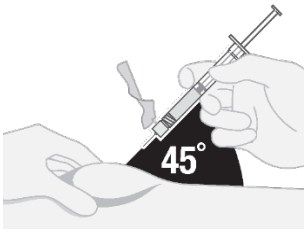
Podání injekce přípravku Hulio

Krok 12 – připravte místo vpichu injekce

Otřete vybrané místo vpichu na kůži novým tampónem napuštěným alkoholem.
- Počkejte, až kůže sama uschne, nevysušujte ji.
- NEDOTÝKEJTE se místa vpichu před aplikací injekce.

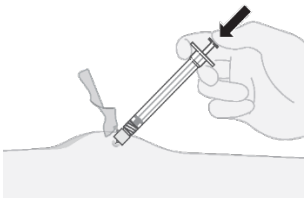
Krok 13 – zmáčkněte místo vpichu injekce

Jemně zmáčkněte očištěnou oblast kůže a pevně ji podržte.



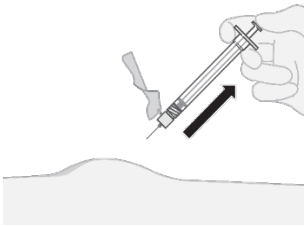
Pod úhlem 45° proti místu vpichu injekce vpíchněte jedním rychlým a krátkým pohybem celou jehlu do kůže.

Krok 14 – zatlačte na píst a vpíchněte roztok



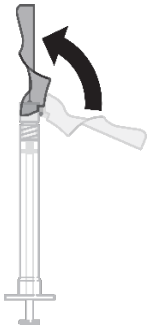
Uvolněte kůži, kterou jste mačkali.
Tlakem na bílý píst vpíchněte roztok Hulio až do vyprázdnění injekční stříkačky.

Krok 15 – ukončení injekce, vyjmutí stříkačky, zasunutí bezpečnostního krytu jehly



Když je stříkačka prázdná, vytáhněte stříkačku a jehlu z kůže.
Pokud po injekci místo vpichu lehce krvácí, jemně na místo přitlačte na pár sekund gázový či vatový tampónek.

- NETŘETE místo vpichu.



Lehce přiklopte růžový bezpečnostní kryt jehly zpět přes jehlu na své místo. Odložte stříkačku se zakrytou jehlou na pracovní plochu.

- NEVRACEJTE průhledný kryt jehly zpátky na jehlu.

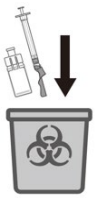
Odstranění pomůcek

Krok 16 – likvidace stříkačky a jehly

Injekční lahvička, injekční stříkačka, adaptér injekční lahvičky i jehla jsou vždy k jednorázovému použití. NIKDY se nesmí používat opakovaně.

Použitou injekční stříkačku s jehlou, injekční lahvičku a adaptér injekční lahvičky vložte po použití do odpadní nádoby na ostré předměty.

- NEVYHAZUJTE nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- NERECYKLUJTE použitou odpadní nádobu na ostré předměty.
- Nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Všechny další použité pomůcky a prázdné obaly vyhoďte do běžného domácího odpadu.



Příbalová informace: Informace pro pacienta

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, 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 kartu, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hulio a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartu vždy u sebe a ponechte si ji 4 měsíce po poslední injekci přípravku Hulio, kterou dostanete.
- 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 Hulio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hulio používat
3. Jak se přípravek Hulio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hulio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá

Přípravek Hulio obsahuje léčivou látku adalimumab, lék působící na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hulio 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 u dospělých a dětí.

Léčivá látka v přípravku Hulio, 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 (TNFα), která působí v imunitním (obranném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα snižuje přípravek Hulio zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hulio se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás nebudou tyto léky dostatečně účinkovat, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hulio.

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

Přípravek Hulio může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Přípravek Hulio se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař uváží, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hulio samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

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

Přípravek Hulio 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 můžete užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám k léčbě juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy podán přípravek Hulio.

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 Hulio se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám ke snížení známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Hulio.

Psoriatická artritida

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

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

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza (lupénka) je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, 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 Hulio se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hulio se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži a léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Postihuje nejčastěji specifické oblasti kůže, jako jsou místa pod prsy, podpažní jamky, vnitřní strana stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se mohou tvořit jizvy.

Přípravek Hulio se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Hulio může snižovat počet uzlů a abscesů a bolest, která často souvisí s onemocněním. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinkovat, bude Vám podán přípravek Hulio.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střeva.

Přípravek Hulio 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 známek a příznaků Crohnovy choroby dostanete přípravek Hulio.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hulio se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám ke snížení známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Hulio.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Hulio tento zánět snižuje.

Přípravek Hulio se používá k léčbě:
– dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka.
– dětí a dospívajících od 2 do 17 let s chronickou neinfekční uveitidou, kteří mají zánět postihující přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hulio používat

Nepoužívejte přípravek Hulio

– Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
– Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
– 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 Hulio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

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

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce lokalizovaná v jedné části těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hulio na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hulio můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, či jiné neobvyklé infekční organismy a sepsi (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hulio Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že 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 karty. 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. 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.

Cestovní/opakované infekce

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- 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 u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru, způsobovat jeho opětovnou aktivaci. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hulio náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hulio. 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 a stomatologický zákrok

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Hulio. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé, avšak oslabené formy bakterií či virů způsobujících onemocnění, a neměly by proto být podávány během léčby přípravkem Hulio v případě, že způsobují infekce.
- Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a).
- Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Hulio.
- Pokud jste přípravek Hulio používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hulio v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Selhání srdce

- 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 Hulio, 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 s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, nebo se tvoří 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 antagonisty TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu (rakovina postihující mízní systém) a leukémie (rakovin postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hulio, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován specifický a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni lékem azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hulio.
- U pacientů léčených adalimumabem byly kromě toho pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající známky či oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to lékaři.

- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα antagonistou, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba antagonistou TNFα vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba adalimumabem 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 Hulio nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a chronickou neinfekční uveitidou, pokud je mladší 2 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s entezopatickou artritidou a Crohnovou chorobou, pokud je mladší 6 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s ložiskovou lupénkou, pokud je mladší 4 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s hidradenitis suppurativa, pokud je mladší 12 let.
- Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku 40 mg, pokud je doporučena jiná dávka než 40 mg.

Další léčivé přípravky a přípravek Hulio

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

Přípravek Hulio nesmíte používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace přípravku Hulio a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

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

Přípravek Hulio nesmíte používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace přípravku Hulio a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Je potřeba zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Hulio.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hulio má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hulio lze podávat během kojení.
- Jestliže jste dostávala přípravek Hulio během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala lékaře Vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky, že jste během těhotenství používala přípravek Hulio ještě před očkováním Vašeho dítěte. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80

Jedna předplněná injekční stříkačka Hulio obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než použijete nebo je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každé 40mg předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Hulio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hulio, pokud potřebujete jinou dávku.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka u dospělých s tímto onemocněním je 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týden v jedné dávce.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hulio pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hulio samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hulio nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Injekční aplikace přípravku Hulio musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následované dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden, jak Vám předepsal lékař.

Je doporučeno, abyste denně postižená místa omýval(a) antiseptickým přípravkem..

Hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg

Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje o týden později. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Doporučuje se, aby Vaše dítě postižená místa denně omývalo antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později a poté každý druhý týden. Pokud je potřeba rychlejšího nástupu účinku, může Vám lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti nebo dospívající s Crohnovou chorobou

Děti nebo dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg, následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.

Děti nebo dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpověď, může Vám lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit četnost dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Pacienti, kteří vyžadují nižší dávku než 40 mg, mají použít přípravek Hulio v lékové formě 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo 40 mg injekční lahvička.

Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Hulio u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (podaná jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) v úvodní dávce následovaná 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Dospělí s neinfekční uveitidou postihující zadní část oka

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce následovaných dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Hulio musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hulio může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hulio se může podávat i samostatně.

Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností do 30 kg:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování.

Pacienti, kteří mají předepsanou nižší dávku než 40 mg, mají použít přípravek Hulio v lékové formě 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo 40 mg/0,8 ml injekční roztok v injekční lahvičce (dostupný u lékárníka).

Způsob a cesta podání

Přípravek Hulio se podává injekčně pod kůži (subkutánní podání).

Podrobné pokyny k injikování přípravku Hulio jsou uvedeny v Návodu k použití.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hulio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně aplikoval(a) přípravek Hulio častěji, než bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší než požadované množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hulio

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hulio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hulio 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 okamžitou odbornou léčbu.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední injekci přípravku Hulio.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce či selhání srdce:
- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou nebo nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost při fyzické zátěži nebo při poloze vleže, nebo otok nohou;
- bledá pokožka, závrať, přetrvávající horečka, tvorba modřin či snadné krvácení.

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, kašlání;
- příznaky nervových poruch jako brnění, znecitlivění, dvojí vidění či slabost rukou nebo nohou;
- příznaky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou přestavovat nežádoucí účinky uvedené níže, které byly pozorovány při užívání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, infekce hltanu, zápalu plic);
- abnormální výsledky krevních testů;
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolesti kostí a svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):
- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky;
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušních infekce,
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- mírné alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech abolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- záněty a otoky očního víčka a oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- rudnutí kůže;
- krevní podlitina (krevní sraženina mimo krevní cévy);
- kašel;astma;
- zkrácení dechu;
- krvácení ze zažívcího ústrojí;
- poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy;
- kyselost/reflux žaludeční šťávy;
- syndrom suchého oka (projevující se suchostí spojivek očí a suchostí v ústech);
- tvorba modřin;
- svědivá vyrážka;

- svědění, záněty kůže (včetně ekzému);
- lámavost nehtů na prstech rukou i nohou
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení lupénky (zarudlá, šupinatá kůže);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (otok);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvýšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- pomalé hojení ran.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):
- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objvují, když je snížená odolnost vůči onemocněním);
- neurologické infekce (včetně virového zánětu mozkových blan);
- záněty oka;
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění, spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina
- lymfom (rakovina postihující mízní systém);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako stav zvaný sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- nepravidelný srdeční rytmus;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny);
- hromadění tekutiny kolem plic;
- zánět slinivky břišní;
- potíže s polykáním;
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (ukládání tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- přerušovaný spánek;
- impotence
- záněty.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):
- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažné alergické reakce doprovázené šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu vedoucího k oku a Guillain-Barré syndrom, stav, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční záchvat (infarkt);
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;
- hepatitida (zánět jater);

- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom;
- obličejový edém (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi;
- zánětlivá kožní vyrážka;
- lupus-like syndrom;
- 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);
- 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;
- zhoršující se kožní vyrážka a svalová slabost;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hulio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/ /krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivou předplněnou injekční stříkačku přípravku Hulio při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 8 týdnů. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem.
Jakmile je injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a ponechána při pokojové teplotě, **musí být použita do 8 týdnů nebo zlikvidována** a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste injekční stříkačku poprvé vyjmul(a) z chladničky, 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 Hulio obsahuje

– Léčivou látkou je adalimumabum.
– Pomocnými látkami jsou natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol, methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci (viz bod 2 – „Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80“).

Jak přípravek Hulio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hulio 40 mg injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce se dodává jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml čirého nebo slabě opalescentního, bezbarvého až světle hnědožlutého roztoku.

Předplněná injekční stříkačka Hulio je tvořena plastovou injekční stříkačkou se zátkou (bez latexu) a jehlou s krytem (bez latexu). Jedno balení obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných stříkaček a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem.Jedno balení obsahuje 1, 2, 4 předplněných stříkaček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hulio je k dispozici také jako injekční lahvička k použití u dětí nebo jako předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irsko

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Norge

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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.

Návod k použití

Přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař, zdravotní sestra nebo jiný zdravotník Vám nejprve ukáže, jak podáte injekci přípravku Hulio pomocí přeplněné injekční stříkačky. Pokud Vám něco není jasné, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.

Nepokoušejte si sám (sama) podat injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak připravovat a podat injekci. Po řádném procvičení si můžete podat injekci sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo pečovatel.

Každá předplněná injekční stříkačka je k jednorázovému použití a obsahuje jednu dávku 40 mg adalimumabu.

Roztok Hulio nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Abyste si zapamatoval(a) dny v týdnu, ve kterých máte podat injekci přípravku Hulio, můžete si udělat poznámku v kalendáři či diáři.

Než začnete

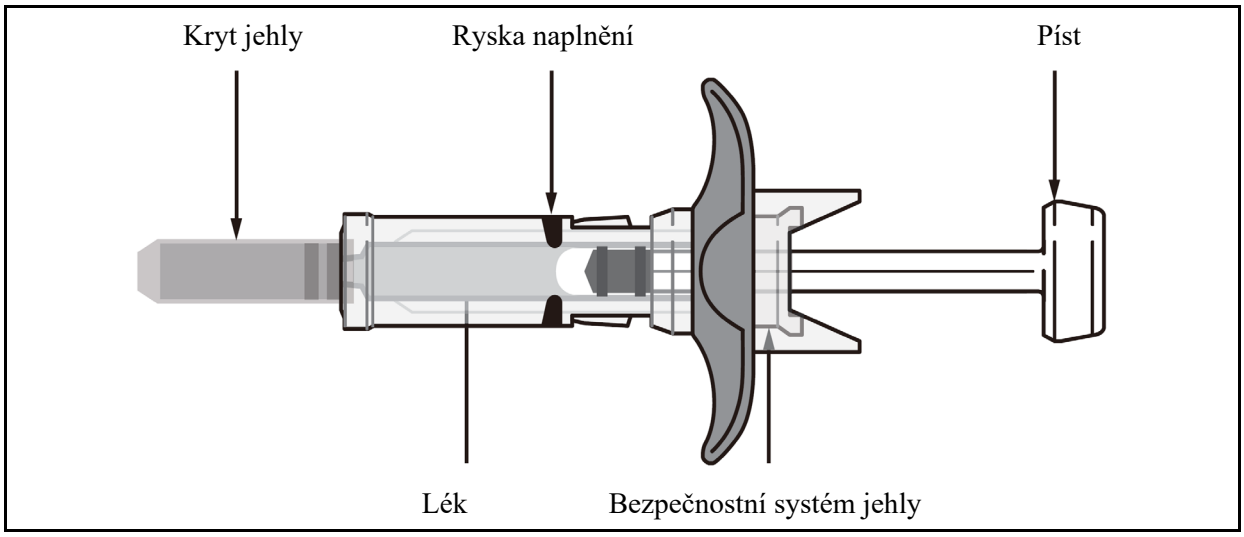
Najděte klidné místo s dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochou a připravte si všechny pomůcky potřebné k tomu, abyste si podali nebo nechali podat injekci.

Pomůcky, které budete potřebovat:
- 1 předplněná injekční stříkačka
- 1 tampón napuštěný alkoholem (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 gázový nebo vatový tampónek (není součástí balení přípravku Hulio)

Pokud Vám některé potřebné pomůcky chybí, obraťte se na svou zdravotní sestru nebo lékárníka.

Příprava předplněné injekční stříkačky

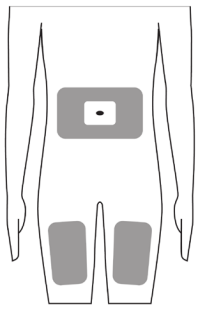
Předplněná injekční stříkačka se musí uchovávat v chladničce (v rozmezí 2 až 8 °C).
- Vyjměte jednu předplněnou injekční stříkačku z chladničky nejméně 30 minut před plánovaným použitím, aby se obsah ohřál na pokojovou teplotu.
  - K ohřátí injekční stříkačky NEPOUŽÍVEJTE žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
  - Po ohřátí na pokojovou teplotu již NEVRACEJTE injekční stříkačku zpět do chladničky.
- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na injekční stříkačce.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku s uplynulým datem použitelnosti.
- Zkontrolujte injekční stříkačku a ujistěte se, že je lék na rysce nebo blízko rysky naplnění (může být nutné s ní jemně zatřást, aby bylo vidět tekutina) a že je tekutina čirá, bezbarvá a bez částic.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku, pokud není lék blízko rysky naplnění.
  - NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku, pokud je tekutina zakalená, zabarvená nebo jsou v ní částice.



Postup při podání injekce

Pečlivě dodržujte tento postup při každé aplikaci předplněné injekční stříkačky přípravku Hulio:

Krok 1 – vyberte a připravte místo vpichu injekce



Břicho nebo stehna

Předplněná injekční stříkačka Hulio je injekce k subkutánnímu podání. Injekce se má podat do stehna nebo břicha.

Místo vpichu je nutné s každou injekcí střídat a měnit a držet se nejméně 3 cm od posledního místa vpichu.

Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

- Injekci NEVPICHUJTE do kůže, která je zarudlá, zatvrdlá, citlivá nebo na které jsou modřiny.
- Injekci NEVPICHUJTE do jizev ani strií.
- Pokud máte lupénku, NEVPICHUJTE injekci do vyvýšených, hrubých, zarudlých či šupinatých ložisek nebo lézí na kůži.
- Injekci NEVPICHUJTE přes oděv. Oděv, který může zakrývat místo vpichu injekce, odhrňte.

Krok 2 – umyjte si ruce

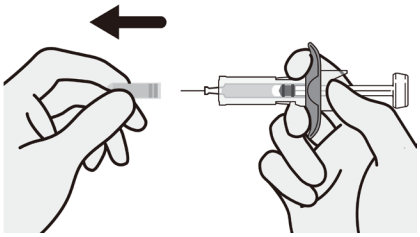
Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Krok 3 – připravte místo vpichu injekce

Otřete vybrané místo vpichu na kůži tampónem napuštěným alkoholem.

- Počkejte, až kůže sama uschne, nevysušujte ji.
- NEDOTÝKEJTE se místa vpichu před aplikací injekce.

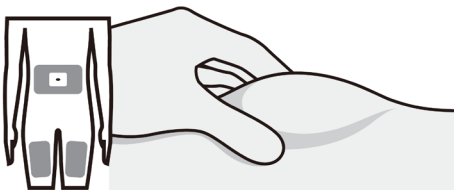
Krok 4 – sejměte kryt jehly



Sejměte kryt jehly tažením rovně od injekční stříkačky. Z jehly může uniknout několik kapek tekutiny, což je normální. Dále můžete pozorovat vzduchové bubliny, což je také normální.

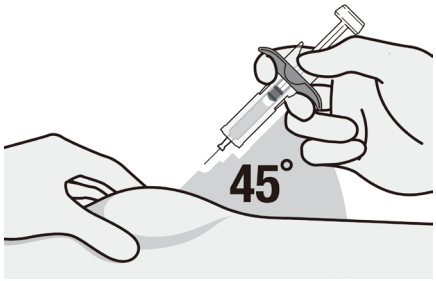
- NESNÍMEJTE kryt jehly, dokud nejste připraveni podat injekci.
- Při snímání krytu z jehly s ním NEOTÁČEJTE ani ho neohýbejte, mohli byste poškodit jehlu.
- NEDOTÝKEJTE se pístu ani za něj nikdy netahejte.
- NEVRACEJTE kryt na jehlu ani se jehly nedotýkejte prsty a nenechte jehlu, aby se něčeho dotýkala.
- NEVYTLAČUJTE vzduchové bubliny.
- NEPOUŽÍVEJTE předplněnou stříkačku, pokud Vám po sejmutí krytu upadla na zem.

Krok 5 – zmáčkněte a podržte místo vpichu injekce



Jemně zmáčkněte místo vpichu injekce, čímž vytvoříte vystouplou oblast, a pevně přidržujte.

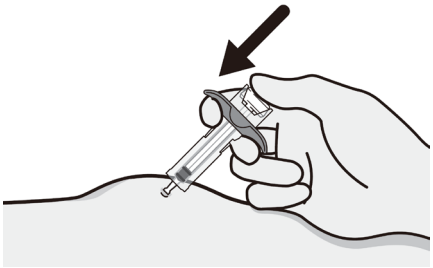
Krok 6 – zaveďte jehlu na místo



Pod úhlem 45° proti místu vpichu injekce vpíchněte jehlu jedním rychlým pohybem, jako byste házeli šipkou, do vybraného místa.

Dejte pozor, abyste se při zavádění jehly nepíchli do prstů, kterými přidržujete místo vpichu.

Krok 7 – podání injekce přípravku Hulio

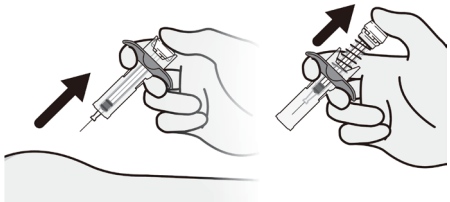


Poté, co je jehla zcela zavedená, pusťte místo vpichu, které držíte.

Pomalu tlačte píst zcela dolů, dokud není **veškerá tekutina podána** a injekční stříkačka není prázdná.

- Pokud píst nestlačíte zcela dolů, neaktivuje se následně bezpečnostní systém, který jehlu zakryje.
- Při podávání injekce stříkačkou NEHÝBEJTE, neotáčejte ani nekružte.

Krok 8 – ukončení injekce, vyjmutí stříkačky



Injekční stříkačku vytáhněte z místa vpichu ve stejném úhlu, v jakém jste ji zaváděli, a sejměte palec z pístu.

Každá přeplněná injekční stříkačka má bezpečnostní systém, který po uvolnění pístu zatáhne a zakryje jehlu. Pokud se jehla nezatáhne, opatrně umístěte injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty, čímž se vyhnete zranění.

Pokud po injekci místo vpichu lehce krvácí, na pár sekund na kůži jemně přiložte gázu či vatový tampónek – místo vpichu NETŘETE. V případě potřeby přelepte místo vpichu náplastí.

Krok 9 – likvidace stříkačky a krytu

Použitou injekční stříkačku a kryt zlikvidujte ve vhodné odpadní nádobě na ostré předměty.

Správný postup při likvidaci plné nádoby na ostré předměty Vám sdělí poskytovatel zdravotní péče.

- NEPOUŽÍVEJTE injekční stříkačku opakovaně.
- NEVRACEJTE kryt na jehlu.
- NEVYHAZUJTE nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- NERECYKLUJTE použitou odpadní nádobu na ostré předměty.
- Nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Hulio 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, 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 kartu, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Hulio a během léčby tímto lékem. Mějte tuto informační kartu vždy u sebe a ponechte si ji 4 měsíce po poslední injekci přípravku Hulio, kterou dostanete.
- 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 Hulio a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hulio používat
3. Jak se přípravek Hulio používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hulio uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Hulio a k čemu se používá

Přípravek Hulio obsahuje léčivou látku adalimumab, lék působící na imunitní (obranný) systém Vašeho těla.

Přípravek Hulio 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 u dospělých a dětí.

Léčivá látka v přípravku Hulio, 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 (TNFα), která působí v imunitním (obranném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNFα snižuje přípravek Hulio zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Hulio se používá k léčbě revmatoidní artritidy u dospělých. Pokud máte středně těžkou nebo těžkou aktivní revmatoidní artritidu, můžete nejdříve užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás nebudou tyto léky dostatečně účinkovat, pak k léčbě revmatoidní artritidy dostanete přípravek Hulio.

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

Přípravek Hulio může zpomalit poškození chrupavky a kosti kloubů způsobené onemocněním a zlepšit fyzické funkce.

Přípravek Hulio se obvykle používá s methotrexátem. Pokud Váš lékař uváží, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hulio samostatně.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida a entezopatická artritida

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

Přípravek Hulio 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 můžete užívat jiné chorobu modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám k léčbě juvenilní idiopatické artritidy nebo entezopatické artritidy podán přípravek Hulio.

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 Hulio se používá k léčbě ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Jestliže trpíte ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy, budou Vám nejprve podávány jiné léky. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám ke snížení známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Hulio.

Psoriatická artritida

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

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

Ložisková psoriáza u dospělých a dětí

Ložisková psoriáza (lupénka) je zánětlivé kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztluštění, 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 Hulio se používá k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých. Přípravek Hulio se používá také k léčbě těžké ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých léky aplikované na kůži a léčba UV zářením neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je dlouhodobé a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), ze kterých může vytékat hnis. Postihuje nejčastěji specifické oblasti kůže, jako jsou místa pod prsy, podpažní jamky, vnitřní strana stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se mohou tvořit jizvy.

Přípravek Hulio se používá k léčbě hidradenitis suppurativa u dospělých a dospívajících od 12 let. Přípravek Hulio může snižovat počet uzlů a abscesů a bolest, která často souvisí s onemocněním. Nejprve můžete dostávat jiné léky. Pokud tyto léky nebudou dostatečně účinkovat, bude Vám podán přípravek Hulio.

Crohnova choroba u dospělých a dětí

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění střeva.

Přípravek Hulio 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 známek a příznaků Crohnovy choroby dostanete přípravek Hulio.

Ulcerózní kolitida u dospělých a dětí

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění střev.

Přípravek Hulio se používá k léčbě ulcerózní kolitidy u dospělých a dětí od 6 do 17 let. Jestliže trpíte ulcerózní kolitidou, můžete zpočátku užívat jiná léčiva. Pokud tyto léky dostatečně neúčinkují, bude Vám ke snížení známek a příznaků Vašeho onemocnění podán přípravek Hulio.

Neinfekční uveitida u dospělých a dětí

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka. Tento zánět vede ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovité čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Hulio tento zánět snižuje.

Přípravek Hulio se používá k léčbě:
– dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka.
– dětí a dospívajících od 2 do 17 let s chronickou neinfekční uveitidou, kteří mají zánět postihující přední část oka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hulio používat

Nepoužívejte přípravek Hulio

– Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
– Jestliže máte závažnou infekci včetně tuberkulózy (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, např. horečka, zranění, pocit únavy nebo problémy se zuby.
– 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 Hulio se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

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

Infekce

- Jestliže máte nějakou infekci, včetně dlouhodobé infekce nebo infekce postuhující jednu část těla (např. bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Hulio na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte lékaře.
- Při léčbě přípravkem Hulio můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte sníženou funkci plic. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují tuberkulózu, infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi, či jiné neobvyklé infekční organismy a sepsi (otrava krve). Tyto infekce mohou být ve vzácných případech život ohrožující. Je důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky, jako je horečka, zranění, únava nebo problémy se zuby. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Tuberkulóza (TB)

- Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Hulio Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že 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 karty. 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. 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.

Cestovní/opakované infekce

- Informujte svého lékaře, pokud pobýváte nebo cestujete do oblastí, kde se běžně vyskytují plísňové infekce, jako je histoplasmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza.
- 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 u lidí, kteří jsou nositeli tohoto viru, způsobovat jeho opětovnou aktivaci. V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace infekce HBV život ohrožující.

Věk nad 65 let

- Pokud jste ve věku nad 65 let, můžete být během používání přípravku Hulio náchylnější k infekcím. Jak Vy, tak i Váš lékař by měl věnovat zvýšenou pozornost známkám infekce během léčby přípravkem Hulio. 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 a stomatologický zákrok

- Pokud Vám má být provedena operace nebo stomatologický výkon, informujte svého lékaře, že jste léčen(a) přípravkem Hulio. Lékař může doporučit dočasné přerušení léčby přípravkem Hulio.

Demyelinizační onemocnění

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

Očkování

- Určité očkovací látky obsahují živé, avšak oslabené formy bakterií či virů způsobujících onemocnění, a neměly by proto být podávány během léčby přípravkem Hulio v případě, že způsobují infekce.
- Domluvte se se svým lékařem o možnosti očkování ještě předtím, než budete očkován(a).
- Doporučuje se, aby dětští pacienti absolvovali pokud možno všechna naplánovaná očkování odpovídající jejich věku před zahájením léčby přípravkem Hulio.
- Pokud jste přípravek Hulio používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Hulio v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Selhání srdce

- 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 Hulio, 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 s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, nebo se tvoří 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 antagonisty TNFα byly popsány velmi vzácné případy výskytu určitých typů rakoviny. Lidé se závažnější formou revmatoidní artritidy, jejichž onemocnění trvá delší dobu, mívají vyšší průměrné riziko vzniku lymfomu (rakovina postihující mízní systém) a leukémie (rakovin postihující krvinky a kostní dřeň). Jestliže používáte přípravek Hulio, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován specifický a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni lékem azathioprinem nebo merkaptopurinem. Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo merkaptopurin současně s přípravkem Hulio.

- U pacientů léčených adalimumabem byly kromě toho pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové oblasti poškozené kůže nebo pokud stávající známky či oblasti poškozené kůže změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNFα antagonistou, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba antagonistou TNFα vhodná.

Autoimunitní onemocnění

- Vzácně může vést léčba adalimumabem 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 Hulio nepodávejte dítěti s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a chronickou neinfekční uveitidou, pokud je mladší 2 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s entezopatickou artritidou a Crohnovou chorobou, pokud je mladší 6 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s ložiskovou lupénkou, pokud je mladší 4 let.
- Přípravek Hulio nepodávejte dítěti s hidradenitis suppurativa, pokud je mladší 12 let.
- Nepoužívejte předplněné pero 40 mg, pokud je doporučena jiná dávka než 40 mg.

Další léčivé přípravky a přípravek Hulio

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

Přípravek Hulio nesmíte používat s léky, které obsahují léčivé látky anakinra nebo abatacept. Kombinace přípravku Hulio a látky anakinra nebo abatacept se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí. Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

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

Těhotenství a kojení

- Je potřeba zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně 5 měsíců po posledním podání přípravku Hulio.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Hulio má být užíván během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.
- Na základě studie prováděné u těhotných žen nebylo zjištěno zvýšené riziko vrozených vad, pokud matka během těhotenství užívala adalimumab, ve srovnání s matkami se stejným onemocněním, které adalimumab neužívaly.
- Přípravek Hulio lze podávat během kojení.
- Jestliže jste dostávala přípravek Hulio během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala lékaře Vašeho dítěte a ostatní zdravotnické pracovníky, že jste během těhotenství používala přípravek Hulio ještě před očkováním Vašeho dítěte. Více informací týkající se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80

Jedna předplněná injekční stříkačka Hulio obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte (nebo Vaše dítě nesnáší) některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než použijete nebo je Vám podán (nebo je Vašemu dítěti podán) tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každém 40mg předplněném peru, což odpovídá 1,0 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Hulio používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Hulio, pokud potřebujete jinou dávku.

Dospělí pacienti s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou nebo axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy

Obvyklá dávka u dospělých s tímto onemocněním je 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týden v jedné dávce.

U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Hulio pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Hulio samostatně.

Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu s přípravkem Hulio nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat 40 mg adalimumabu každý týden nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností od 10 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s entezopatickou artritidou

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučená dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden.

Dospělí pacienti s psoriázou

Obvyklý režim dávkování přípravku u dospělých s psoriázou je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden počínaje prvním týdnem po dávce úvodní. Injekční aplikace přípravku Hulio musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti nebo dospívající s ložiskovou psoriázou

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností od 15 kg do 30 kg:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 20 mg následované o týden později dávkou 20 mg. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 40 mg následované o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden.

Dospělí pacienti s hidradenitis suppurativa

Obvyklý režim dávkování u hidradenitis suppurativa je podání úvodní dávky 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) následované dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech se pokračuje dávkováním 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden, jak Vám předepsal lékař.

Je doporučeno, abyste denně postižená místa omýval(a) antiseptickým přípravkem.

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

Doporučené dávkování přípravku Hulio je podání úvodní dávky 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) následované dávkou 40 mg každý druhý týden počínaje o týden později. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může dětský lékař četnost dávkování zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Doporučuje se, aby Vaše dítě postižená místa denně omývalo antiseptickým přípravkem.

Dospělí pacienti s Crohnovou chorobou

Obvyklý režim dávkování u Crohnovy choroby je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později a poté každý druhý týden. Pokud je potřeba rychlejší nástup účinku, může Vám Váš lékař předepsat úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech), po níž následuje o dva týdny později dávka 80 mg (jako dvě injekce 40 mg za den), a dále pak 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti nebo dospívající s Crohnovou chorobou

Děti nebo dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností do 40 kg:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 40 mg následované dávkou 20 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovanou dávkou 40 mg o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 20 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař četnost dávkování zvýšit na 20 mg každý týden.

Děti nebo dospívající od 6 do 17 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší:
Obvyklý režim dávkování je podání úvodní dávky 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následované dávkou 40 mg o dva týdny později. Pokud je potřeba rychlejší odpovědi, předepíše Vám Váš lékař úvodní dávku 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo jako dvě injekce 40 mg za den ve dvou po sobě následujících dnech) následovanou dávkou 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později.

Poté se podává obvyklá dávka 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Pacienti, kteří vyžadují nižší dávku než 40 mg, mají použít přípravek Hulio v lékové formě 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo 40 mg injekční lahvička.

Dospělí pacienti s ulcerózní kolitidou

Obvyklá dávka přípravku Hulio u dospělých s ulcerózní kolitidou je 160 mg (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě následujících dnech) v úvodní dávce následovaná 80 mg (jako dvě injekce 40 mg za den) o dva týdny později a následně 40 mg každý druhý týden. Pokud tato dávka dostatečně neúčinkuje, může lékař zvýšit dávkování na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg každý druhý týden.

Děti a dospívající s ulcerózní kolitidou

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 80 mg podaných jako úvodní dávka (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaných dávkou 40 mg (jako jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 40 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 160 mg podaných jako úvodní dávka (jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaných 80 mg (jako dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.

Pacienti, kteří dosáhnou 18 let a používají 80 mg jednou za dva týdny, by měli pokračovat v používání předepsané dávky.

Dospělí s neinfekční uveitidou postihující zadní část oka

Obvyklá dávka přípravku u dospělých s neinfekční uveitidou je 80 mg (jako dvě injekce v jednom dni) v úvodní dávce následovaných dávkou 40 mg každý druhý týden, počínaje jedním týdnem po podání úvodní dávky. Injekční aplikace přípravku Hulio musí pokračovat tak dlouho, jak určí Váš lékař.

U neinfekční uveitidy se během terapie přípravkem Hulio může pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků ovlivňujících imunitní systém. Přípravek Hulio se může podávat i samostatně.

Děti a dospívající s chronickou neinfekční uveitidou

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností do 30 kg:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 20 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 40 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování.

Děti a dospívající od 2 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší:
Obvyklá dávka přípravku Hulio je 40 mg každý druhý týden s methotrexátem.

Váš dětský lékař může také předepsat úvodní dávku 80 mg, která může být podávána jeden týden před zahájením obvyklého doporučeného dávkování.

Pacienti, kteří mají předepsanou nižší dávku než 40 mg, mají použít přípravek Hulio v lékové formě 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nebo 40 mg/0,8 ml injekční roztok v injekční lahvičce (dostupný u lékárníka).

Způsob a cesta podání

Přípravek Hulio se podává injekčně pod kůži (subkutánní podání).

Podrobné pokyny k injikování přípravku Hulio jsou uvedeny v Návodu k použití.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Hulio, než jste měl(a)

Pokud jste náhodně aplikoval(a) přípravek Hulio častěji, než bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a vysvětlete mu, že jste použil(a) větší než požadované množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Hulio

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Hulio

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Hulio 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 okamžitou odbornou léčbu.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední injekci přípravku Hulio.

Neodkladně vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce či selhání srdce:
- silná vyrážka, kopřivka;
- otok obličeje, rukou nebo nohou;
- obtíže s dechem či polykáním;
- dušnost při fyzické zátěži nebo v poloze v leže, nebo otoky nohou;
- bledá pokožka, závrať, přetrvávající horečka, tvorba modřin či snadné krvácení.

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, kašlání;
- příznaky nervových poruch jako brnění, znecitlivění, dvojí vidění či slabost rukou nebo nohou;
- příznaky rakoviny kůže jako otok (boule) nebo opar, který se nehojí;
- známky a příznaky podezřelé z krevních poruch, jako je přetrvávající horečka, tvorba modřin, krvácení, bledost.

Příznaky popsané výše mohou přestavovat nežádoucí účinky uvedené níže, které byly pozorovány při užívání adalimumabu.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění);
- infekce dýchacích cest (včetně nastydnutí, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, infekce hltanu, zápalu plic);
- abnormální výsledky krevních testů;
- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- pocit na zvracení a zvracení;
- vyrážka;
- bolesti kostí a svalů.

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob):
- závážné infekce (včetně otravy krve a chřipky;
- střevní infekce (včetně zánětu žaludku a střev);
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu);
- ušních infekce,
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparů na rtu);
- infekce pohlavních orgánů;
- záněty močových cest;
- plísňové infekce;
- záněty kloubů;
- nezhoubné nádory;
- rakovina kůže;
- mírné alergické reakce (včetně sezónní alergie);
- dehydratace;
- změny nálad (včetně deprese);
- úzkost;
- obtížné usínání;
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění;
- migréna;
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin);
- poruchy zraku;
- záněty a otoky očního víčka a oka;
- závrať (pocit točení hlavy);
- pocity rychlého bušení srdce;
- vysoký krevní tlak;
- rudnutí kůže;
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy);
- kašel;
- astma;
- dušnost;
- krvácení ze zažívacího ústrojí;
- poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy;
- kyselost/reflux žaludeční šťávy;
- syndrom suchého oka (projevující se suchostí spojivek a suchostí v ústech);
- tvorba modřin;

- svědivá vyrážka;
- svědění, záněty kůže (včetně ekzému);
- lámavost nehtů na prstech rukou i nohou
- zvýšené pocení;
- vypadávání vlasů;
- nový vznik nebo zhoršení lupénky (zarudlá, šupinatá kůže);
- svalové křeče;
- krev v moči;
- onemocnění ledvin;
- bolest na hrudi;
- edém (otok);
- horečka;
- snížení počtu krevních destiček, což zvýšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin;
- pomalé hojení ran.

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob):
- oportunní infekce (včetně tuberkulózy a jiné infekce, které se objevují, když je snížená odolnost vůči nemocem);
- neurologické infekce (včetně virového zánětu mozkových blan);
- záněty oka
- bakteriální infekce;
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva);
- rakovina
- lymfom (rakovina postihující mízní systém);
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji jako stav zvaný sarkoidóza);
- vaskulitida (zánět krevních cév);
- tremor (třes);
- neuropatie (poškození nervů);
- mozková mrtvice;
- ztráta sluchu, ušní šelest;
- nepravidelný srdeční rytmus;
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu);
- plicní embolie (ucpání plicnice);
- hromadění tekutiny kolem plic;
- zánět slinivky břišní;
- potíže s polykáním;
- edém obličeje (otok obličeje);
- zánět žlučníku, žlučníkové kameny;
- ztukovatění jater (ukládání tuku v jaterních buňkách);
- noční pocení;
- zjizvení;
- neobvyklé poškození svalů;
- systémový lupus erythematodes (zahrnující zánět kůže, srdce, plic, kloubů a jiných orgánových systémů);
- nadměrné noční močení;
- impotence.

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob):
- leukémie (rakovina postihující krev a kostní dřeň);
- závažná alergická reakce doprovázená šokem;
- roztroušená skleróza;
- nervové poruchy (jako zánět optického nervu vedoucího k oku a Guillain-Barré syndrom, stav, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla);
- srdeční záchvat (infarkt);
- plicní fibróza (zjizvení plic);
- perforace (protržení) střeva;

- hepatitida (zánět jater);
- reaktivace hepatitidy B;
- autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla);
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži);
- Stevensův-Johnsonův syndrom;
- zánětlivá kožní vyrážka;
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematodes)
- 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);
- 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;
- zhoršující se kožní vyrážka a svalová slabost;
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V . Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hulio uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/ /krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

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

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné pero přípravku Hulio při pokojové teplotě (až do 25 °C) po dobu maximálně 8 týdnů. Vždy se ujistěte, že je přípravek chráněn před světlem.
Jakmile je pero vyjmuto z chladničky a ponecháno při pokojové teplotě, **musí být použito do 8 týdnů nebo zlikvidováno**a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do chladničky.

Poznamenejte si datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z chladničky, a také datum, kdy je třeba jej 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 Hulio obsahuje

– Léčivou látkou je adalimumabum.
– Pomocnými látkami jsou natrium-hydrogen-glutamát, sorbitol, methionin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci (viz bod 2 – " Přípravek Hulio obsahuje sodík, sorbitol a polysorbát 80“).

Jak přípravek Hulio vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hulio 40 mg injekční roztok (injekce) v předplněném peru je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml čirého nebo slabě opalescentního, bezbarvého až světle hnědožlutého roztoku.

Přeplněné pero Hulio je vyrobeno z plastu a má zátku (bez latexu) a jehlu s krytem (bez latexu). Jedno balení obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per a 2, 2, 4 nebo 6 tampónů napuštěných alkoholem.
Každé balení obsahuje 1, 2, 4 nebo 6 předplněných per.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Hulio je k dispozici také v injekční lahvičce k použití u dětí nebo jako předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13DUBLIN
Irsko D13 R20R

Výrobce

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irsko

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics BelgiumBV Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics FranceS.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800777 794

Ísland
Biocon Biologics FinlandOY Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics SpainS.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics FinlandOY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics GermanyGmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics SpainS.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY Tel: 0080008250910

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

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.

Návod k použití

Přečtěte si pečlivě tyto pokyny a přesně je dodržujte. Váš lékař, zdravotní sestra nebo jiný zdravotník Vám nejprve ukáže, jak podáte injekci přípravku Hulio pomocí přeplněného pera. Pokud Vám něco není jasné, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.

Nepokoušejte si sám (sama) podat injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak připravovat a podat injekci. Po řádném procvičení si můžete podat injekci sám (sama) nebo to může provádět i jiná osoba, např. člen rodiny nebo pečovatel.

Každé předplněné pero je k jednorázovému použití a obsahuje jednu dávku 40 mg adalimumabu.

Roztok Hulio nemíchejte s jinými léčivými přípravky.

Abyste si zapamatoval(a) dny v týdnu, ve kterých máte podat injekci přípravku Hulio, můžete si udělat poznámku v kalendáři či diáři.

Než začnete

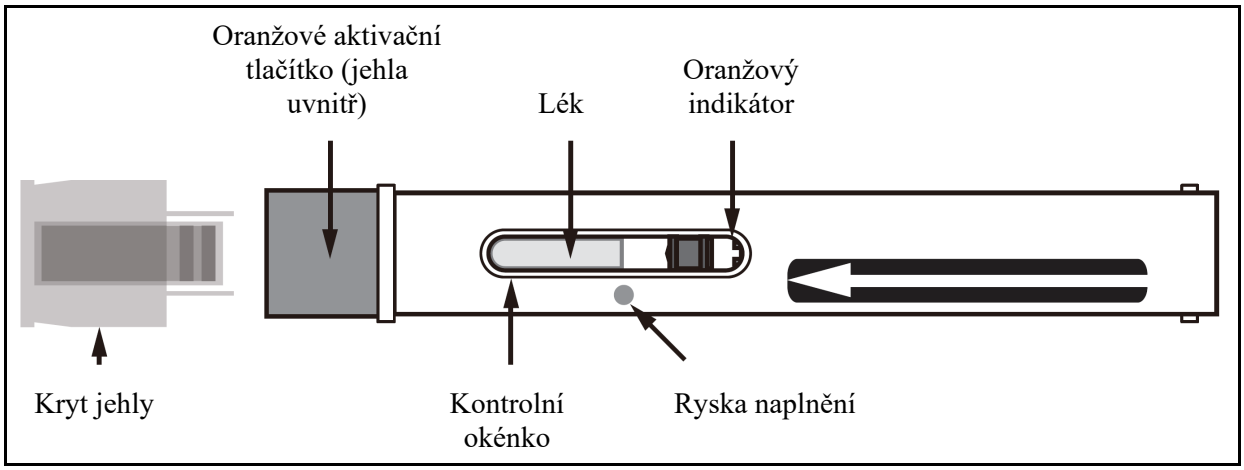
Najděte klidné místo s dobře osvětlenou, čistou a rovnou pracovní plochou a připravte si všechny pomůcky potřebné k tomu, abyste si podali nebo nechali podat injekci.

Pomůcky, které budete potřebovat:
- 1 předplněné pero
- 1 tampón napuštěný alkoholem (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 odpadní nádoba na ostré předměty (není součástí balení přípravku Hulio)
- 1 gázový nebo vatový tampónek (není součástí balení přípravku Hulio)

Pokud Vám některé potřebné pomůcky chybí, obraťte se na svou zdravotní sestru nebo lékárníka.

Příprava předplněného pera

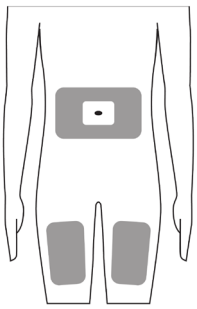
Předplněné pero se musí uchovávat v chladničce (v rozmezí 2 až 8 °C).
- Vyjměte jedno pero z chladničky nejméně 30 minut před plánovaným použitím, aby se obsah ohřál na pokojovou teplotu.
  - K ohřátí pera NEPOUŽÍVEJTE žádné jiné zdroje tepla, například mikrovlnnou troubu nebo horkou vodu.
  - Po ohřátí na pokojovou teplotu již NEVRACEJTE pero zpět do chladničky.
- Zkontrolujte datum použitelnosti, které je vytištěné na peru.
  - NEPOUŽÍVEJTE pero s uplynulým datem použitelnosti.
- Zkontrolujte pero (skrz kontrolní okénko) a ujistěte se, že je lék na rysce nebo blízko rysky naplnění (může být nutné s ním jemně zatřást, aby to bylo vidět) a že je tekutina čirá, bezbarvá a bez částic.
  - NEPOUŽÍVEJTE pero, pokud není lék blízko rysky naplnění.
  - NEPOUŽÍVEJTE pero, pokud je tekutina zakalená, zabarvená nebo jsou v ní částice.



Postup při podání injekce

Pečlivě dodržujte tento postup při každé aplikaci předplněného pera přípravku Hulio:

Krok 1 – vyberte a připravte místo vpichu injekce



Břicho nebo stehna

Předplněné pero Hulio je injekce k subkutánnímu podání. Injekce se má podat do stehna nebo břicha.

Místo vpichu je nutné s každou injekcí střídat a měnit a držet se nejméně 3 cm od posledního místa vpichu.

Pokud podáváte injekci do břicha, vyberte místo nejméně 5 cm od pupku.

- Injekci NEVPICHUJTE do kůže, která je zarudlá, zatvrdlá, citlivá nebo na které jsou modřiny.
- Injekci NEVPICHUJTE do jizev ani strií.
- Pokud máte lupénku, NEVPICHUJTE injekci do vyvýšených, hrubých, zarudlých či šupinatých ložisek nebo lézí na kůži.
- Injekci NEVPICHUJTE přes oděv. Oděv, který může zakrývat místo vpichu injekce, odhrňte.

Krok 2 – umyjte si ruce

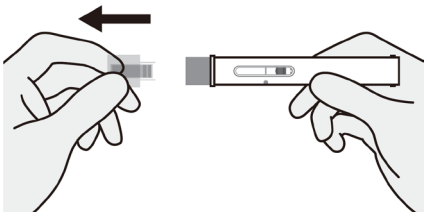
Umyjte si ruce mýdlem a vodou.

Krok 3 – připravte místo vpichu injekce

Otřete vybrané místo vpichu na kůži tampónem napuštěným alkoholem.

- Počkejte, až kůže sama uschne, nevysušujte ji.
- NEDOTÝKEJTE se místa vpichu před aplikací injekce.

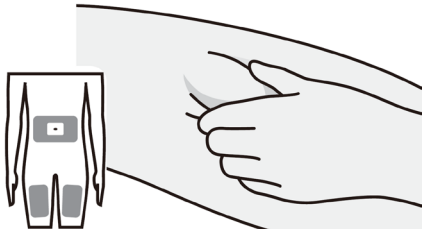
Krok 4 – sejměte kryt pera



Sejměte kryt jehly tažením rovně od pera. Z jehly může uniknout několik kapek tekutiny, což je normální. Dále můžete pozorovat vzduchové bubliny, což je také normální.

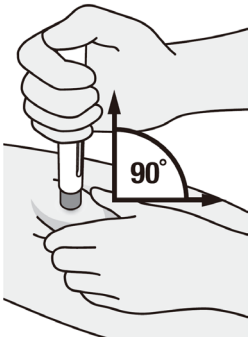
- NESNÍMEJTE kryt jehly, dokud nejste připraveni podat injekci.
- Sejměte kryt jehly tažením rovně od pera, krytem NEOTÁČEJTE.
- NEVRACEJTE kryt na jehlu ani se jehly nedotýkejte prsty a nenechte jehlu, aby se něčeho dotýkala.
- NEDOTÝKEJTE se oranžového aktivačního tlačítka prsty (odtud vychází jehla).
- NEPOUŽÍVEJTE pero, pokud upadlo na tvrdý povrch. Součástky uvnitř pera mohou být poškozené.
- NEPOUŽÍVEJTE pero, pokud kryt jehly chybí nebo není bezpečně připevněný.

Krok 5 – zmáčkněte a podržte místo vpichu injekce



Jemně zmáčkněte místo vpichu injekce, čímž vytvoříte vystouplou oblast, a pevně přidržujte.

Krok 6 – umístěte pero

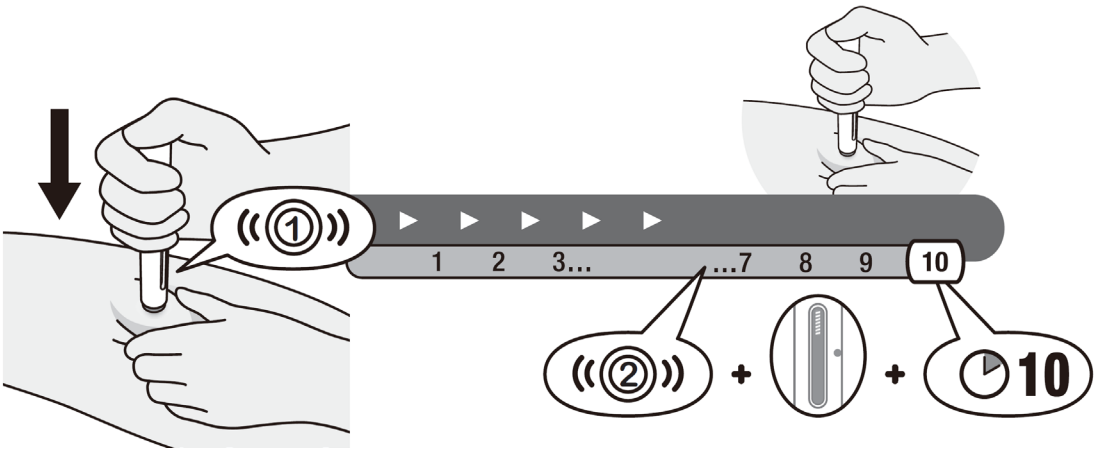


Umístěte konec pera s oranžovým aktivačním tlačítkem na místo vpichu injekce.

Přiložte pero k místu vpichu pod úhlem 90° a držte tak, abyste viděli na kontrolní okénko.

Dejte pozor, abyste se při přikládání pera nepíchli do prstů, kterými přidržujete místo vpichu.

Krok 7 – začněte s injekcí
Krok 8 – držte přitisknuté do druhého CVAKNUTÍ nebo po dobu 10 sekund



Krok 7

Tělo pera pevně přitiskněte proti místu vpichu, čímž zapojíte oranžové aktivační tlačítko a zahájíte podání injekce.

Držte přitisknuté i poté, co uslyšíte první CVAKNUTÍ. Toto první CVAKNUTÍ oznamuje začátek injekce.

V kontrolním okénku bude oranžový indikátor postupně ukazovat průběh injekce.

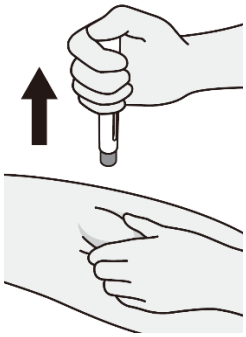
- Při podávání injekce perem NEHÝBEJTE, neotáčejte ani nekružte.

Krok 8

Dál držte tělo pera pevně přitisknuté k místu vpichu, dokud nenastane jedna, nebo všechny, z těchto možností:

- Uslyšíte druhé CVAKNUTÍ,
- uplyne 10 sekund,
- oranžový indikátor se zastavil a zcela zaplnil kontrolní okénko.

Krok 9 – ukončení injekce, odstranění pera



Pero odtáhněte přímým pohybem od místa vpichu.

Pokud po injekci místo vpichu lehce krvácí, na pár sekund na kůži jemně přiložte gázu či vatový tampónek – místo vpichu NETŘETE. V případě potřeby přelepte místo vpichu náplastí.

Krok 10 – likvidace pera a krytu

Použité pero a kryt zlikvidujte ve vhodné odpadní nádobě na ostré předměty.

Správný postup při likvidaci plné nádoby na ostré předměty Vám sdělí poskytovatel zdravotní péče.

- NEPOUŽÍVEJTE pero opakovaně.
- NEVRACEJTE kryt na jehlu.
- NEVYHAZUJTE nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- NERECYKLUJTE použitou odpadní nádobu na ostré předměty.
- Nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.