

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku.

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero na jedno použití obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 1 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Libmyris 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 (DMARD) včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Libmyris 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 progresu poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáváno v kombinaci s methotrexátem.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

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

Entezopatická artritida

Přípravek Libmyris 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)

Přípravek Libmyris je indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní formou AS, u kterých nebyla dostatečná odpověď na konvenční léčbu.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Přípravek Libmyris 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 (NSAID) nebo je netolerují.

Psoriatická artritida

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

Psoriáza

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Libmyris 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 Libmyris je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Libmyris indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Libmyris před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Libmyris musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

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

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

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tudíž možné podávat přípravek Libmyris pacientům, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které tuto možnost nabízejí.

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

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

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

Přerušení podávání

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

Dostupné údaje naznačují, že znovuzavedení léčby adalimumabem po jejím přerušení na dobu 70 dní nebo déle vedlo ke stejné významné klinické odpovědi a podobnému bezpečnostnímu profilu jako před přerušením podávání.

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

Doporučená dávka přípravku Libmyris u pacientů s AS, 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 Libmyris 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 k během této doby k odpovědi.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu 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 dávkování 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 dávka následně snížena na 40 mg každý druhý týden.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Doporučená dávka přípravku Libmyris u dospělých pacientů s 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 Libmyris pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Libmyris doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí.

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

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

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

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdnu 0, dále pak 40 mg v týdnu 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg v týdnu 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a 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, podávaná subkutánní injekcí. Také v případě, kdy pacient používání přípravku Libmyris ukončil a příznaky a projevy nemoci se objeví znova, může být přípravek Libmyris opětovně nasazen. Zkušenost se znovunasazením léčby po více než 8 týdnech od předchozí dávky je omezená.

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Libmyris 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.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris 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, podávaná subkutánní injekcí.

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Libmyris 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 Libmyris se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater nebo ledvin

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

Pediatrická populace

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris pediatrickým pacientům, kteří potřebují menší než plnou 40mg dávku. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

Juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let

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

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

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
10 kg až < 30 kg	-
≥ 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.

Entezopatická artritida

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

Tabulka 2: Dávka přípravku Libmyris u pacientů s entezopatickou artritidou

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

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

Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

Hmotnost pacienta	Režim dávkování
15 kg až < 30 kg	-

≥ 30 kg

Úvodní dávka 40 mg s následným
podáváním 40 mg jednou za dva týdny od
jednoho týdne po úvodní dávce

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

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

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

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

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

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

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

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 Libmyris podle potřeby znovu zahájena.

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

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

Tabulka 4: Dávka přípravku Libmyris 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	-

≥ 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

* Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris pacientům, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- < 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.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

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

Tabulka 5: Dávka přípravku Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Uveitida u pediatrických pacientů

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

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

Tabulka 6: Dávka přípravku Libmyris u pediatrických pacientů s uveitidou

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

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

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

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

Způsob podání

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

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Proto není možné podávat přípravek Libmyris pacientům, kteří potřebují menší dávku než 40 mg. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

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

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

Infekce

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

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

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Libmyris k rozvoji nové infekce, mají být pečlivě sledováni a mají podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Libmyris 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 používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritidu, septickou artritidu 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 Libmyris 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 kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

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

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

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

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

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Libmyris 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 během léčby přípravkem Libmyris nebo po jejím ukončení objeví příznaky suspektní pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání/snížení tělesné hmotnosti, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

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

U pacientů, u nichž se rozvinou známky a příznaky, jako je horečka, malátnost, úbytek tělesné 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 Libmyris by mělo být ihned přerušeno. Diagnóza onemocnění a zahájení empirické antifungální terapie u těchto pacientů by mělo být učiněno po konzultaci s lékařem, který má zkušenost s léčbou pacientů s invazivními plísňovými infekcemi.

Reaktivace hepatitidy B

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

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Libmyris, mají 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 Libmyris vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Libmyris 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 Libmyris. 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 Libmyris 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 Libmyris a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

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

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

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční 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 dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplazie nebo kolorektální karcinom, mají být vyšetřeni na možný rozvoj dysplazie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Libmyris 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 Libmyris.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, 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 přípravkem Libmyris.

Pacienti léčení přípravkem Libmyris mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. 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.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Libmyris podávat s opatrností. Přípravek Libmyris 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 Libmyris ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Libmyris 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 Libmyris vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Libmyris 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 DMARD (např. anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

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

Obstrukce tenkého střeva

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz „Očkování“ výše.

Pomocné látky

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

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

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

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru, což odpovídá 1 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 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

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, nevyplyvá zvýšené riziko vrozených malformací u novorozence.

Do prospektivního kohortového registru bylo zařazeno 257 žen s revmatoidní artritidou (RA) nebo Crohnovou chorobou (CD) léčených adalimumabem alespoň během prvního trimestru a 120 žen s RA nebo CD neléčených adalimumabem. Primárním cílovým parametrem byla prevalence vrozených vad. Míra těhotenství ukončená alespoň jedním porodem živého dítěte s významnou vrozenou vadou

byla 6/69 (8,7 %) u žen léčených adalimumabem s RA a 5/74 (6,8 %) u neléčených žen s RA (neupravená OR 1,31, 95% CI 0,38–4,52) a 16/152 (10,5 %) u žen léčených adalimumabem s CD a 3/32 (9,4 %) u neléčených žen s CD (neupravená OR 1,14, 95% CI 0,31–4,16). Upravená OR (vypočtená pro rozdíly při výchozím stavu) byla 1,10 (95% CI 0,45–2,73) s kombinací RA a CD. Mezi sekundárními cílovými parametry (spontánní potraty, menší vrozené vady, předčasný porod, porod s vážnými nebo oportunními infekcemi) nebyly hlášeny žádné výrazné rozdíly mezi ženami léčenými adalimumabem a neléčenými ženami, a zároveň nebyly hlášeny žádné porody mrtvého plodu nebo maligní stavy. Interpretace údajů může být ovlivněna metodologickými limity studie, včetně malé velikosti sledovaného souboru pacientek a nerandomizovaného designu studie.

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

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

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí 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 Libmyris 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 Libmyris má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Libmyris 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 (AS a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s HS 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 nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

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

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

Pediatrická populace

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů 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 dolních a horních cest dýchacích, pneumonie, sinusitidy, faryngitidy, nazofaryngitidy a pneumonie vyvolané herpetickými viry)
	Časté	Systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, záněty kloubů

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomykózy, histoplasmózy a infekcí způsobených mycobacterium avium complex), bakteriální infekce, oční infekce, divertikulitida ¹⁾
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)*	Časté	Karcinom kůže vyjma melanomu (včetně karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	Lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	Leukémie 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	Zvýšená hladina lipidů
	Časté	Hypokalemie, zvýšená hladina kyseliny močové, abnormální hladina sodíku v krvi, hypokalcemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratace

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Méně časté	Plicní embolie, ¹⁾ intersticiální plicní onemocnění, chronická obstrukční plicní onemocnění, pneumonitida, pleurální výpotek ¹⁾
	Vzácné	Plicní fibróza ¹⁾
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha, pocit na zvracení a zvracení
	Časté	Krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	Pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	Perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	Zvýšená hladina jaterních enzymů
	Méně časté	Cholecystitida a cholelithiáza, steatóza jater, zvýšená hladina bilirubinu
	Vzácné	Hepatitida, reaktivace hepatitidy B, ¹⁾ autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	Selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	Nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy), ¹⁾ urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie, ¹⁾ pruritus
	Méně časté	Noční pocení, zjizvení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Vzácné	Erythema multiforme, ¹⁾ Stevensův-Johnsonův syndrom, ¹⁾ angioedém, ¹⁾ kožní vaskulitida, ¹⁾ lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Muskuloskeletální 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	Nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erekttilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	Reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	Bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	Záněty
Vyšetření*	Časté	Poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšená hladina 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, blastocystóza, kokcidiomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Většina případů tuberkulózy se vyskytla v prvních osmi měsících po zahájení léčby a mohlo se jednat o opětovné vzplanutí latentního onemocnění.

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. U 93 pediatrických pacientů s expozicí 65,3 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou. 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, AS, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, HS, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich

výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

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

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

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

Autoprotilátky

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 podobného 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 $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

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

V klinické studii fáze 3 s adalimumabem u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou, která hodnotila účinnost a bezpečnost dvou udržovacích dávkovacích režimů upravených dle hmotnosti po

hmotnostně upravené indukční léčbě do 52 týdnů léčby, se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,6 % (5 ze 192) pacientů, z nichž 4 byli vystaveni současné léčbě imunosupresivy.

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

Žádné zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 HS se sledovanou dobou trvání v rozmezí od 12 do 16 týdnů se objevilo zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 0,3 % pacientů léčených adalimumabem a u 0,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

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

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

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojité zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců. Bolest v místě injekčního vpichu adalimumabu 40 mg/0,4 ml byla hodnocena ve dvou randomizovaných, aktivně kontrolovaných, dvojité zaslepených, zkřížených studiích ve dvou obdobích.

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

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

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

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

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

Každá z RA studií VI a VII hodnotila 60 pacientů ≥ 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou. Zahrnutí pacienti buď již používali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoji průměrnou bolest v místě injekčního vpichu jako nejméně 3 cm (na škále 0–10 cm VAS), nebo se jednalo o pacienty dosud neléčené biologickou léčbou, kteří používání adalimumabu 40 mg/0,8 ml zahájili. Pacienti byli randomizováni do skupiny, která dostávala jednorázovou dávku adalimumabu 40 mg/0,8 ml nebo adalimumabu 40 mg/0,4 ml, následovanou jednorázovou injekcí opačné léčby při další dávce.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním cílovým parametrem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v týdnu 52 zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života. Primárním cílovým parametrem RA studií VI a VII byla bolest v místě injekčního vpichu ihned po podání injekce, měřeno za použití škály 0–10 cm VAS.

ACR odpověď

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

Tabulka 8: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (Procento pacientů)

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

12 měsíců	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 měsíců	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týden

^c MTX = methotrexát

**p < 0,01; adalimumab *oproti* placebo

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

V otevřené prodloužené studii RA III si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79,0 %) odpovědi ACR 20, 56 pacientů (69,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 43 pacientů (53,1 %) dosáhlo odpovědi ACR 70.

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

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

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

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

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

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

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

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

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi

dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0 %) 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 progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 10).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené 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. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

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

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týden	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % interval spolehlivosti ^b)	Hodnota p
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre eroze	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 eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

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

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrolovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem v 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 fyzických funkcí a pokračovaly v léčbě, udrželo zlepšení až do týdne 520 (120 měsíců) nezaslepené fáze studie. Zlepšení kvality života bylo hodnoceno po dobu 156 týdnů (36 měsíců), toto zlepšení přetrvávalo v průběhu celého tohoto období.

Ve studii RA V se zlepšení indexu disability HAQ a tělesné komponenty v průzkumu SF 36 prokázalo jako větší ($p < 0,001$) při kombinované léčbě adalimumabem/methotrexátem v porovnání s monoterapií methotrexátem a monoterapií adalimumabem v týdnu 52 a 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.

Bolest v místě injekčního vpichu

U sdružených zkřížených RA studií VI a VII byl pozorován statisticky významný rozdíl bolesti v místě injekčního vpichu ihned po podání mezi adalimumabem 40 mg/0,8 ml a adalimumabem 40 mg/0,4 ml (střední VAS 3,7 cm vs. 1,2 cm, na stupnici 0–10 cm, $p < 0,001$). Toto představovalo 84% medián snížení bolesti v místě injekčního vpichu.

Axiální spondylartritida

Ankylozující spondylitida (AS)

Adalimumab 40 mg byl podáván každý druhý týden ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích 393 pacientům s aktivní AS, u nichž nebyla dostatečná odpověď na konvenční terapii (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo u všech skupin 6,3). Studie trvaly 24 týdnů. Sedmdesát devět 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 20, byly předčasně zařazeny do otevřené fáze studie a každý druhý týden pak dostávaly subkutánně 40 mg adalimumabu a byly poté v dvojité zaslepených statistických analýzách považovány za neodpovídající na léčbu.

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

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

Odpověď	Placebo n=107	Adalimumab n=208
ASAS ^a 20		
Týden 2	16 %	42 %***
Týden 12	21 %	58 %***
Týden 24	19 %	51 %***
ASAS 50		
Týden 2	3 %	16 %***
Týden 12	10 %	38 %***
Týden 24	11 %	35 %***
ASAS 70		
Týden 2	0 %	7 %**
Týden 12	5 %	23 %***
Týden 24	8 %	24 %***
BASDAI ^b 50		
Týden 2	4 %	20 %***
Týden 12	16 %	45 %***
Týden 24	15 %	42 %***

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

^a stanovení stupně AS (Assessments in AS)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti léčení adalimumabem vykazovali signifikantně významnější zlepšení v týdnu 12, které přetrvávalo až do týdne 24, a to v obou dotaznících SF36 i v ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire – dotazník kvality života pacientů s ankylozující spondylitidou).

Obdobné tendence (ne všechny statisticky signifikantní) byly pozorovány v menší randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii AS u 82 dospělých pacientů s aktivní AS.

Axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu (nr-axSpA). Studie nr-axSpA I hodnotila pacienty s aktivní nr-axSpA. Studie nr-axSpA II byla studie

s vysazením léčby u pacientů s aktivní nr-axSpA, kteří dosáhli remise během otevřené léčby adalimumabem.

Studie nr-axSpA I

Ve studii nr-axSpA I byl adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden hodnocen u 185 pacientů ve 12 týdnů trvající randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrné výchozí skóre aktivity choroby [Bath Ankylosis Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bylo 6,4 u pacientů léčených adalimumabem a 6,5 u pacientů na placebo), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi nebo netolerovali 1 NSAID nebo jsou u nich NSAIDs kontraindikovány.

Ve výchozím stavu bylo třicet tři pacientů (18 %) současně léčeno chorobu modifikujícími antirevmatiky a 146 (79 %) pacientů bylo léčeno NSAID. Po dvojité zaslepeném období následovala otevřená fáze, během níž byl pacientům podáván adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden subkutánně po dobu dalších 144 týdnů. Výsledky v týdnu 12 prokázaly statisticky signifikantní zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA u pacientů léčených adalimumabem v porovnání s placebem (tabulka 13).

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

Dvojitě zaslepená – odpovědi v týdnu 12	Placebo n=94	Adalimumab n=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS částečná remise	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivní onemocnění	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakální klouby ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI páteř ^{d,j}	-0,2	-1,8 %

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society, stanovení stupně AS

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d střední hodnota v porovnání s výchozí hodnotou

^e n=91 placebo a n=87 adalimumab

^f vysoce senzitivní C-reaktivní protein (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

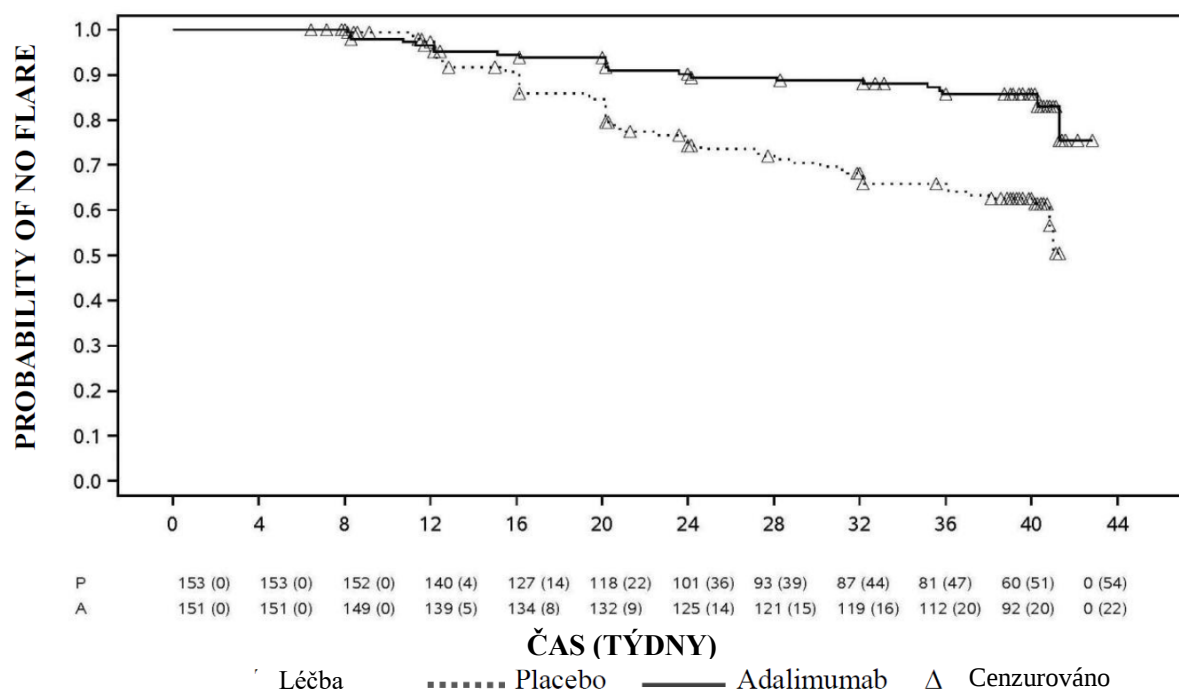
PRAVDĚPODOBNOST, ŽE DOJDE KE VZPLANUTÍ

672 pacientů s aktivní nr-axSpA (průměrná výchozí aktivita onemocnění [BASDAI] byla 7,0) dostatečnou 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 12 týdnů.

Pacienti, kteří měli také objektivní průkaz zánětu sakroiliakálních kloubů nebo páteře na MRI nebo 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 52 týdnů). Pacienti, u kterých došlo ke vzplanutí během dvojitě zaslepené fáze, mohli dostávat pokračování léčby adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu nejméně 12 týdnů.

Hlavním cílovým ukazatelem účinnosti byl podíl pacientů bez vzplanutí do týdne 68 studie. Tento podíl byl definován jako $ASDAS \geq 2,1$ při dvou po sobě jdoucích návštěvách s odstupem čtyř týdnů. Většího podílu pacientů na léčbě adalimumabem nedošlo ke vzplanutí onemocnění během zaslepené fáze při porovnání s pacienty na placebo (70,4 % vs. 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázek 1).

Obrázek 1: Kaplan-Meierovy křivky shrnující dobu do vzplanutí ve studii nr-axSpA II



Poznámka: P = placebo (počet s rizikem (vzplanutí)); H = Adalimumab (počet s rizikem (vzplanutí)).

Z 68 pacientů ve skupině přiřazené do vysazení léčby, u kterých došlo ke vzplanutí, dokončilo 12 týdnů záchranné léčby adalimumabem 65 pacientů, z nichž 37 (56,9 %) se dostalo znovu do remise ($ASDAS < 1,3$) po 12 týdnech opětovného zahájení otevřené léčby.

Do týdne 68 vykazovali pacienti, kteří byli kontinuálně léčeni adalimumabem, statisticky větší zlepšení známek a příznaků aktivní nr-axSpA v porovnání s pacienty, kteří byli přiřazeni do vysazení léčby během dvojité zaslepené fáze studie (tabulka 14).

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

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

^a Assessments 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 $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ při 2 po sobě jdoucích návštěvách.

***, ** Statisticky významné při $p < 0,001$ a $< 0,01$, v tomto pořadí, pro všechna srovnání mezi adalimumabem a placebem.

Psoriatická artritida

Adalimumab v dávce 40 mg každý druhý týden byl studován u pacientů se střední a výraznou aktivitou psoriatické artritidy ve dvou placebem kontrolovaných studiích PsA I a II. Ve studii PsA I, která trvala 24 týdnů, bylo léčeno 313 dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na nesteroidní antirevmatika a z nich přibližně 50 % užívalo methotrexát. Ve studii PsA II, která trvala 12 týdnů, bylo léčeno 100 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu DMARD. V průběhu dokončování obou studií bylo 383 pacientů zahrnuto do otevřené prodloužené fáze studie, kdy používali 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

Pro malý počet studovaných pacientů s psoriatickou artropatií podobnou AS nejsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti adalimumabu.

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

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

*** $p < 0,001$ pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

* $p < 0,05$ pro všechna porovnání mezi adalimumabem a placebem

N/A neuplatňuje se

ACR odpověď ve studii PsA I byla obdobná při současné léčbě methotrexátem jako odpověď bez léčby touto látkou. ACR odpovědi přetrvávaly v otevřené prodloužené fázi studie po dobu 136 týdnů.

Radiografické změny byly hodnoceny ve studii s psoriatickou artritidou. Radiografie rukou, zápěstí a chodidel byly provedeny ve výchozím stavu a v týdnu 24 v průběhu dvojité zaslepeného období, kdy pacienti používali buď adalimumab nebo placebo a poté v týdnu 48, kdy všichni pacienti přešli do otevřené fáze a používali adalimumab. Bylo použito modifikované celkové Sharpovo skóre (mTSS),

kteří zahrnovalo distální interfalangeální klouby (tedy nikoli identické s TSS, které bylo použito u revmatoidní artritidy).

Léčba adalimumabem snížila, v porovnání s léčbou placebem, rychlost progresu poškození periferních kloubů, jež bylo měřeno jako změna oproti výchozímu mTSS (průměr $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ ve skupině léčené placebem (v týdnu 24) v porovnání s $0,0 \pm 1,9$; ($< 0,001$) ve skupině léčené adalimumabem (v týdnu 48).

Ze subjektů bez radiografické progresy oproti výchozímu stavu do týdne 48 ($n=102$), léčených adalimumabem, 84 % nadále nevykazovalo radiografickou progresi v průběhu 144 týdnů léčby. Pacienti léčení adalimumabem vykazovali statisticky signifikantní zlepšení fyzických funkcí hodnocených jako HAQ a Short Term Health Survey (SF 36) ve srovnání s placebem v týdnu 24. Zlepšení fyzických funkcí pokračovalo v průběhu otevřené prodloužené fáze studie až do týdne 136.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (10 % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 12 nebo 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojité zaslepených studiích. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na rukou a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojité zaslepené studii (psoriatická studie III).

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

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti 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 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 (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b

PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA:čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot		
^b p < 0, 001, adalimumab vs.placebo		

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

	Placebo n=53 n (%)	MTX n=110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 adalimumab vs.placebo			
^b p < 0,001 adalimumab vs. methotrexát			
^c p < 0,01 adalimumab vs.placebo			
^d p < 0,05 adalimumab vs.methotrexát			

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

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59,0 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

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

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

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

Psoriatická studie III (REACH) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v *porovnání* s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čistě“ nebo „téměř čistě“ pro ruce a/nebo chodidla ve *srovnání* s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [P = 0,014]).

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

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

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolovaná		Týden 26 Placebem kontrolovaná		Týden 52 Otevřená
	Placebo n=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=109	Placebo n=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=109	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čiré/minimální a $\geq$ 2stupňové zlepšení (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuální změna v celkovém NAPSI nehtů (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001 adalimumab vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

Studie HS-II (PIONEER II) hodnotila 326 pacientů se dvěma léčebnými fázemi. V období A dostávali pacienti placebo nebo adalimumab v počáteční dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2 a 40 mg

každý týden počínaje týdnem 4 až do týdne 11. V průběhu studie pokračovalo 19,3 % pacientů v léčbě perorálními antibiotiky ve výchozím stavu. Po 12 týdnech léčby byli pacienti, kteří dostávali ve fázi A adalimumab, opětovně randomizováni ve fázi B do 1 ze 3 léčebných skupin (adalimumab 40 mg jednou týdně, adalimumab 40 mg každý druhý týden nebo placebo od týdne 12 do týdne 35). Pacienti, kteří byli ve fázi A randomizováni do skupiny placebo, dostávali placebo i ve fázi B.

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

Klinická odpověď

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

V týdnu 12 dosáhla odpovědi podle HiSCR významně větší část pacientů léčených adalimumabem *versus* placebo. V týdnu 12 pocítila významně větší část pacientů ve studii HS-II klinicky relevantní snížení bolesti kůže spojené s HS (viz tabulka 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 <i>versus</i> 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 placebo během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

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

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

Tabulka 20: Poměr pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerážení léčby adalimumabem týdně v týdnu 12

	Placebo (ukončení léčby) n=73	Adalimumab 40 mg jednou za dva týdny n=70	Adalimumab 40 mg jednou týdně n=70
Týden 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Týden 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Pacienti s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně po 12 týdnech léčby. ^b U pacientů vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli 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 vrátili 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 aminosalicylátů, 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 užívalí placebo v týdnech 0 a 2, používající adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg v týdnu 0 a 40 mg v týdnu 2, případně 40 mg v týdnu 0 a 20 mg v týdnu 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

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 a 233 pacientů.

Kvalita života

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

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

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

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

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

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden
Týden 52	n=246	n=248
Klinická odpověď	18 %	30 %*
Klinická remise	9 %	17 %*
Slizniční hojení	15 %	25 %*
Remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 % (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 podskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

* $p < 0,05$ párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.

** $p < 0,001$ párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy

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

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebo a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu bylo 0,18 na pacienta a rok, vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placebo a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, 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 způsobilí pro zařazení do nekontrolované dlouhodobé prodloužené studie s původně plánovanou dobou trvání 78 týdnů. Pacientům bylo umožněno pokračovat v užívání hodnoceného přípravku po týdnu 78, dokud neměli přístup k adalimumabu.

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	n	Selhání n (%)	Střední doba do selhání (měsíce)	HR ^a	CI 95% pro HR ^a	hodnota p ^b
Léčba						
Doba do selhání léčby v týdnu 6 nebo později ve studii UV I						
národní 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						
národní analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

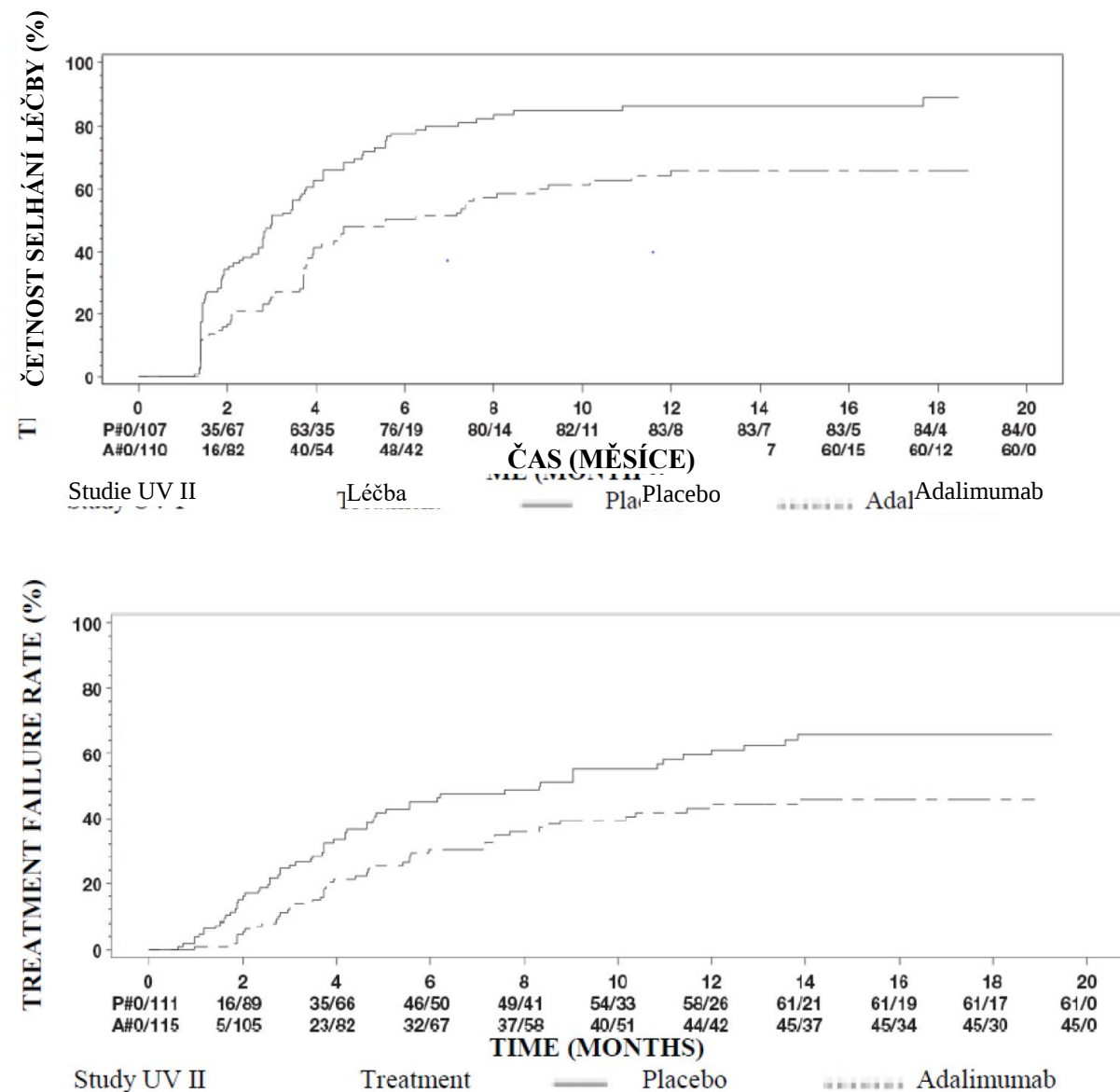
^a námadka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných, než kvůli selhání léčby bylo naménáno v době ukončení.

^b R adalimumab vs. placebo z regrese poměrných rizik s faktorem, jako je léčba.

^c 2stranná P hodnota z log rank testu.

^d NE = nehodnotitelný. K příhodě d ČAS (MĚSÍCE) zových subjektů.
Studie UV I Léčba Placebo Adalimumab

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. vyvinuly se sekundární komplikace 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 $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) na současné dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Z pacientů, kteří ukončili studii před týdnem 78, 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

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

Pediatrická populace

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida (pJIA)

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

pJIA I

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii paralelních skupin u 171 dětí (ve věku 4 až 17 let) s polyartikulární JIA. V otevřené úvodní fázi (OL LI, open-label lead in phase) studie byli pacienti rozděleni do dvou skupin, na pacienty léčené MTX (methotrexátem) a pacienty neléčené MTX. Pacienti ve skupině neléčené MTX byli buď dosud neléčení, nebo jim byl MTX vysazen minimálně dva týdny před zahájením léčby sledovaným přípravkem. Pacienti zůstali na stabilních dávkách NSAID a prednisonu (0,2 mg/kg/den nebo při maximu 10 mg/den). V OL LI fázi dostávali všichni pacienti dávku 24 mg/m² až do maximální dávky 40 mg adalimumabu jednou za dva týdny po dobu 16 týdnů. Distribuce pacientů podle věku a dále dle toho, zda dostávali minimální, střední nebo maximální dávku v průběhu OL LI fáze studie, je znázorněna v tabulce 25.

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

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

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

Tabulka 26: Odpovědi v Ped ACR 30 ve studii s JIA

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

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

^b p=0,015

^c p=0,031

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

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

pJIA II

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

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

Entezopatická artritida

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

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

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

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

	MTX^a n=37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týden n=38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimální ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = methotrexát ^b p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg <i>oproti</i> MTX ^c p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg <i>oproti</i> MTX		

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

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

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem. Účinnost adalimumabu v léčbě dospívajících pacientů s HS je predikována na základě prokázané účinnosti a vztahu expozice-odpověď u dospělých pacientů s HS a pravděpodobnosti, že průběh onemocnění, patofyziologie a účinky léku budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti 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 a 40 mg u subjektů < 40 kg.

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

Tabulka 28: Režim udržovací dávky

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

Výsledky hodnocení účinnosti

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

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

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

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

Klinická odpověď	41,9 %	28,4 %	0,038
* p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou			

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

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden	P 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 imunomodulátorů²	n=60	n=57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí	n=15	n=21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou

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

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

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

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

Sto pacientů (n=100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74,0 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92,0 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. 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 dvojité 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 dvojité zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před

změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k 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 $PMS \leq 2$ a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 8 a klinická remise podle FMS (úplné Mayo skóre) (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 a žádné individuální podskóre > 1) v týdnu 52 u pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi podle PMS v týdnu 8.

Míry klinické remise podle PMS v týdnu 8 u pacientů v každé z dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 31.

Tabulka 31: Klinická remise podle PMS 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 (definováno jako Mayo podskóre 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 dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (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 Poznámka: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako 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 mgv týdnu 0 / placebo v týdnu 1 n=30	Adalimumab ^{b,c} Maximálně 160 mgv 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 PUCAIv týdnu 8 u pacientů s odpovědí s PMS	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinická odpověď podle PUCAIv 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 týdnech 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

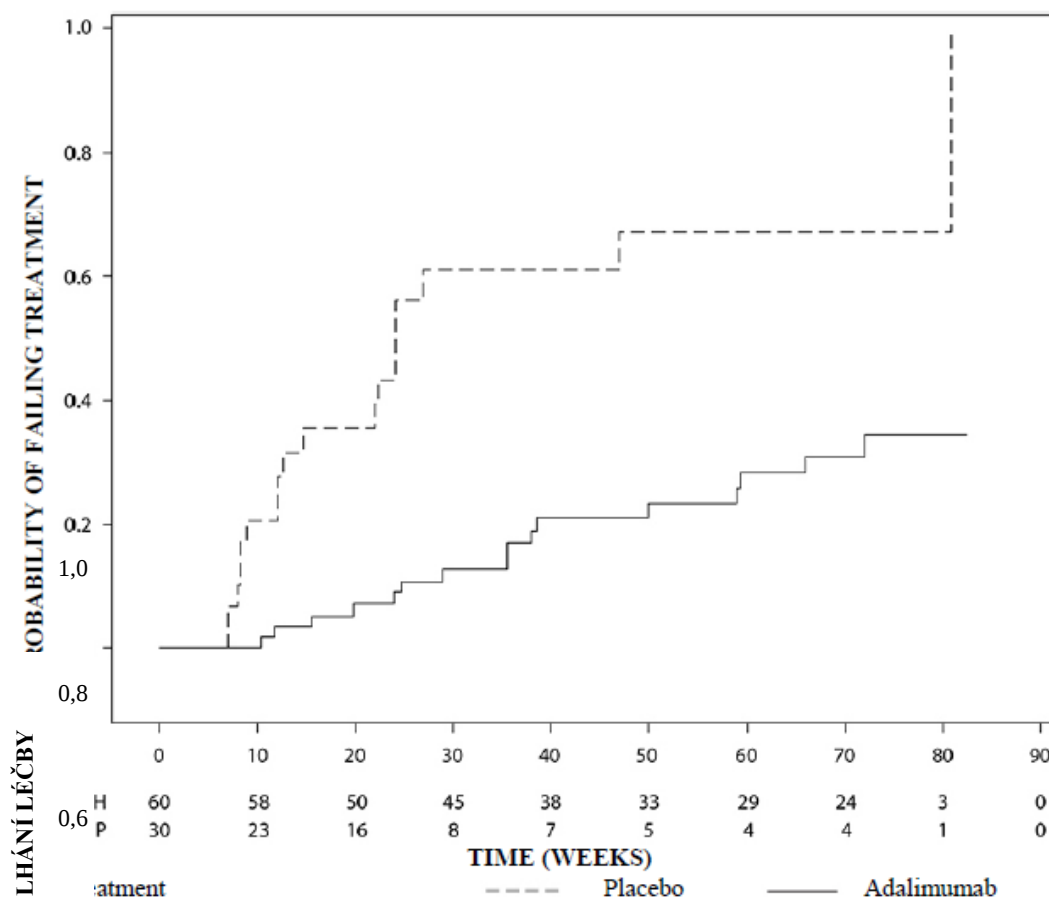
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo,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

Primárním cílovým ukazatelem byla doba do selhání léčby. Kritériem pro stanovení selhání léčby bylo zhoršení nebo trvalé nezlepšení očního zánětu, částečné zlepšení s rozvojem trvalých očních komorbidit nebo zhoršení očních komorbidit, nepovolené souběžné použití léčivých přípravků a přerušeni 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 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 referenčního přípravku s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů představovala 31–96 % sérové koncentrace Adalimumab.

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 (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden u pacientů s polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (JIA) ve věku 4 až 17 let, byly průměrné nejnižší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu (hodnoty naměřené v době od týdne 20 do týdne 48) 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) při používání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) při použití současně s methotrexátem.

U pacientů s polyartikulární JIA ve věku 2 až < 4 roky nebo ve věku 4 roky a starší s tělesnou hmotností < 15 kg, léčených adalimumabem v dávce 24 mg/m², byly průměrné nejnížší sérové koncentrace adalimumabu v ustáleném stavu 6,0 ± 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 (do maximální dávky 40 mg) subkutánně každý druhý týden pacientům s entezopatickou artritidou ve věku 6 až 17 let byly průměrné nejnížší sérové koncentrace (hodnoty naměřené v týdnu 24) adalimumabu v ustáleném stavu 8,8 ± 6,6 µg/ml při podávání adalimumabu bez současného podávání methotrexátu a 11,8 ± 4,3 µg/ml při současném podávání methotrexátu.

Po podání dávky 40 mg adalimumabu subkutánně každý druhý týden dospělým pacientům s axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu dosahovaly průměrné (±SD) nejnížší sérové koncentrace v týdnu 68 hodnoty 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

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

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, bylo u dospělých pacientů s HS dosaženo nejnížších sérových koncentrací adalimumabu přibližně 7–8 µg/ml v týdnu 2 a 4. Průměrné nejnížší 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 dospívajících s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

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

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

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu v týdnu 52 9,5 ± 5,6 µg/ml u skupiny, která používala standardní dávku, a 3,5 ± 2,2 µg/ml u skupiny, která používala sníženou dávku. Průměrné nejnížší koncentrace adalimumabu se udržely u těch pacientů, u nichž se s podáváním adalimumabu každý druhý týden

pokračovalo 52 týdnů. U pacientů, u kterých byla dávka zvýšena z podávání každý druhý týden na jednu týdně, byly průměrné ($\pm$ SD) sérové koncentrace adalimumabu v týdnu 52 $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, jednou týdně) a $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (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 $\mu\text{g/ml}$ během období indukce. Průměrné nejnižší hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 $\mu\text{g/ml}$ byly pozorovány u pacientů s ulcerózní kolitidou, kterým byla podávána udržovací dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týden.

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

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 střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou 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 PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1–6 $\mu\text{g/ml}$).

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

Použití adalimumabu nebylo 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 vlivem adalimumabu. 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

Chlorid sodný
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být 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 může být uchováváno při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 30 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněno před světlem a znehodnoceno, pokud není použito v průběhu těchto 30 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce

0,4 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevnou jehlou velikosti 29 gauge, prodlouženou oporou pro prsty a krytem jehly a s pístem (brombutylová pryž).

Velikosti balení: 1, 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček balených v blistru z PVC/PE, s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněném peru

0,4 ml injekčního roztoku vpředplněném injekčním systému s jehlou (autoinjektor) obsahujícím předplněnou injekční stříkačku ze skla třídy I s pevnou jehlou o velikosti 29 gauge a pístem (brombutylová pryž). Pero je jednorázové ruční mechanické injekční zařízení.

Velikosti balení: 1, 2 nebo 6 předplněných per balených v blistru z PVC/PE, každé s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce

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

Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněném peru

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopad 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

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

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku.

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero na jedno použití obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku.

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 1 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Čirý a bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Libmyris 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 (DMARD) včetně methotrexátu není dostatečná.
- k léčbě těžké aktivní a progresivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni methotrexátem.

Přípravek Libmyris 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 progresu poškození kloubů a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáváno v kombinaci s methotrexátem.

Psoriáza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Crohnova choroba

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Přípravek Libmyris 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 Libmyris je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů, u kterých reakce na 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těchto typů onemocnění, pro něž je přípravek Libmyris indikován. Oftalmologům se doporučuje terapii přípravkem Libmyris před jejím zahájením konzultovat s příslušným odborným lékařem (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Libmyris musí být vybaveni speciální informační kartičkou.

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

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

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tudíž možné podávat přípravek Libmyris pacientům, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které tuto možnost nabízejí.

Dávkování

Revmatoidní artritida

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

Během léčby přípravkem Libmyris se může pokračovat v podávání glukokortikoidů, salicylátů, nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID) 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 Libmyris 40 mg jednou za dva týdny, může být u těchto pacientů prospěšné zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

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

Psoriáza

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Pro udržovací dávku je dostupný přípravek Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce a/nebopředplněném peru.

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

Pacienti s nedostatečnou odpovědí na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny mohou mít kdykoli po 16. týdnu 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 dávkánásledně snížena na 40 mg každý druhý týden.

Hidradenitis suppurativa

Doporučená dávka přípravku Libmyris u dospělých pacientů s HS je 160 mg ve dni 1 (podávaná jako dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) s následným podáním dávky 80 mg o dva týdny později v den 15. O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Je-li to nutné, léčba antibiotiky může během léčby přípravkem Libmyris pokračovat. Pacientům se během léčby přípravkem Libmyris doporučuje provádět denně lokální antiseptické ošetření na místech s HS lézí.

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 Libmyris 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1).

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

Crohnova choroba

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris 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 (podávané jako dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) a poté 80 mg v týdnu 2, je však nutno si uvědomit vyšší riziko nežádoucích účinků, které při zahájení léčby hrozí.

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

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Libmyris 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.

Ulcerózní kolitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou je 160 mg v týdnu 0 (podávaná jako dvě 80mg injekce ve dni 1 nebo jako jedna 80mg injekce denně po dobu dvou po sobě jdoucích dnů) a 80 mg v týdnu 2. Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny, podávaná subkutánní injekcí.

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

Někteří pacienti, u nichž odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nebyla adekvátní, mohou profitovat ze zvýšení dávky na 40 mg přípravku Libmyris 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 Libmyris se nedoporučuje pokračovat u těch pacientů, u nichž došlo během tohoto období k selhání odpovědi na léčbu.

Uveitida

Doporučená úvodní dávka přípravku Libmyris u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. Pro udržovací dávku je dostupný přípravek Libmyris 40 mg injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce a/nebopředplněném peru. Zkušenosti se zahájením léčby samotným adalimumabem jsou omezené. Terapii přípravkem Libmyris 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 Libmyris.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Není zapotřebí žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater nebo ledvin

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

Pediatrická populace

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris dětským pacientům, kteří potřebují menší než 40mg dávku. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů

U ložiskové psoriázy byla stanovena bezpečnost a účinnost adalimumabu u dětí ve věku 4 až 17 let. Doporučená dávka přípravku Libmyris je do maximální jednotlivé dávky 40 mg.

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

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

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

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 Libmyris podle potřeby znovu zahájena.

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

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Libmyris u pacientů s Crohnovou chorobou ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 1). Přípravek Libmyris se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 1: Dávka přípravku Libmyris 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	-
≥ 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

* Přípravek Libmyris je dostupný ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není proto možné podávat přípravek Libmyris pacientům, kteří vyžadují dávku nižší než 40 mg.

Pacienti s nedostatečnou odpovědí mohou mít přínos ze zvýšení dávky:

- ≥ 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.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Libmyris u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 2). Přípravek Libmyris se podává subkutánní injekcí.

Tabulka 2: Dávka přípravku Libmyris u pediatrických pacientů s ulcerózní kolitidou

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

* Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou během léčby přípravkem Libmyris 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 Libmyris u dětí mladších než 6 let není v této indikaci relevantní.

Uveitida u pediatrických pacientů

Doporučená dávka přípravku Libmyris u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (tabulka 3). Přípravek Libmyris se podává subkutánní injekcí.

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

Tabulka 3: Dávka přípravku Libmyris u pediatrických pacientů s uveitidou

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

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

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

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

Způsob podání

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

Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris pediatrickým pacientům, kteří potřebují menší než 40mg dávku. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

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

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

Infekce

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

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

Ti pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem Libmyris k rozvoji nové infekce, mají být pečlivě sledováni a mají podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud u pacienta dojde k rozvoji nové závažné infekce nebo sepse, podávání přípravku Libmyris 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 používajících adalimumab byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza.

Jiné závažné infekce pozorované v klinických studiích zahrnují pneumonii, pyelonefritidu, septickou artritidu 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 Libmyris 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 kartičce pacienta. Předepisujícím lékařům připomínáme riziko falešně negativních výsledků kožního tuberkulinového testu, a to zejména u těžce nemocných nebo pacientů se sníženou imunitní odpovědí.

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

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

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

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

Použití profylaktické antituberkulózní léčby je třeba zvážit před zahájením léčby přípravkem Libmyris 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 Libmyris nebo po jejím ukončení příznaky suspektu pro tuberkulózu (např. přetrvávající kašel, vyčerpání/snížení tělesné hmotnosti, mírně zvýšená teplota, malátnost).

Jiné oportunní infekce

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

Reaktivace hepatitidy B

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

Nositelé HBV, kteří vyžadují léčbu přípravkem Libmyris, mají 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 Libmyris vysazen a je třeba zahájit účinnou antivirovou terapii a další podpůrnou léčbu.

Neurologické příhody

V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. Předepisující lékaři by měli s opatrností zvážit použití přípravku Libmyris 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 Libmyris. 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 Libmyris 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 Libmyris a zahájena příslušná léčba.

Imunosuprese

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

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

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

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

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

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

V ověřovací klinické studii, zkoumající užívání jiného antagonisty TNF, infliximabu, u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční 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 dysplazie nebo kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, u nichž existuje riziko pro vznik dysplazie nebo kolorektálního karcinomu (např. pacienti s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou), u kterých se v minulosti vyskytla dysplazie nebo kolorektální karcinom, mají být vyšetřeni na možný rozvoj dysplazie nebo kolorektálního karcinomu ještě před zahájením léčby a dále v pravidelných intervalech v jejím průběhu. Toto vyšetření má, v souladu s místními požadavky, zahrnovat kolonoskopii a biopsii.

Hematologické reakce

Při užívání antagonistů TNF byly vzácně hlášeny případy pancytopenie včetně aplastické anémie. U adalimumabu byly hlášeny nežádoucí příhody v oblasti hematologického systému, včetně medicínsky významné cytopenie (např. trombocytopenie, leukopenie). Všem pacientům je nutné doporučit, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc, pokud se při léčbě přípravkem Libmyris 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 Libmyris.

Očkování

Obdobná protilátková odpověď na standardní 23složkovou pneumokokovou vakcínu a tříložkovou virovou vakcínu proti chřipce byla pozorována ve studii s 226 dospělými subjekty s revmatoidní artritidou, 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 přípravkem Libmyris.

Pacienti léčení přípravkem Libmyris mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. 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.

Městnavé srdeční selhání

V klinické studii s jiným antagonistou TNF bylo pozorováno zhoršení městnavého srdečního selhání a zvýšení mortality na městnavé srdeční selhání. Případy zhoršení městnavého srdečního selhání byly rovněž popsány u pacientů léčených adalimumabem. U pacientů s mírným srdečním selháním (třída I/II podle NYHA) se musí přípravek Libmyris podávat s opatrností. Přípravek Libmyris 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 Libmyris ukončena.

Autoimunitní procesy

Léčba přípravkem Libmyris 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 Libmyris vyvinou symptomy, svědčící pro lupus-like syndrom a má-li pozitivní protilátky proti dvoušroubovici DNA, pak u něj léčba přípravkem Libmyris 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 DMARD (např.anakinra a abatacept) nebo jinými antagonisty TNF se nedoporučuje na základě možného zvýšení rizika infekcí včetně závažných infekcí, ale i možných farmakologických interakcí (viz bod 4.5).

Chirurgické výkony

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

léčených adalimumabem, u kterých byla provedena arthroplastika, existují jen omezené zkušenosti týkající se bezpečnosti přípravku.

Obstrukce tenkého střeva

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Viz „Očkování“ výše.

Pomocné látky

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

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 1 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru, což odpovídá 1 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 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

Kombinovat adalimumab s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4 „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

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

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

Adalimumab může přecházet přes placentu do séra dětí 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 Libmyris 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 Libmyris má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po použití přípravku Libmyris 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 (AS a axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS), psoriatickou artritidou, pacienty s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, psoriázou a pacienty s HS a uveitidou. Pivovní kontrolované studie zahrnovaly 6 089 pacientů léčených adalimumabem a 3 801 pacientů, kteří v kontrolovaném období studií dostávali placebo nebo aktivní srovnávací lék.

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující výčet nežádoucích účinků je založen na zkušenosti z klinických studií a z období postmarketingu, účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a frekvence výskytu v tabulce 4 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 4: Nežádoucí účinky

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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Časté	systémové infekce (včetně sepse, kandidózy a chřipky), střevní infekce (včetně virové gastroenteritidy), infekce kůže a měkkých tkání (včetně paronychia, celulitidy, impetiga, nekrotizující fasciitidy a herpes zoster), ušní infekce, orální infekce (včetně herpes simplex, orálního herpes a zubních infekcí), infekce reprodukčního systému (včetně vulvovaginální myotické infekce), infekce močových cest (včetně pyelonefritidy), plísňové infekce, záněty kloubů
	Méně časté	neurologické infekce (včetně virové meningitidy), oportunní infekce a tuberkulóza (včetně kokcidiomýkózy, 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 karcinomu z bazálních buněk a skvamózního buněčného karcinomu), benigní neoplázie
	Méně časté	lymfom**, novotvary solidních orgánů (včetně karcinomu prsu, plicní neoplázie a neoplázie štítné žlázy), melanom**
	Vzácné	leukémie ¹⁾
	Není známo	hepatosplenický T-buněčný lymfom ¹⁾ , karcinom z Merkelových buněk (neuroendokrinní karcinom kůže), ¹⁾
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⁾
	Velmi časté	zvýšení lipidů

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	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	roztřesená skleróza, demyelinizační poruchy (např. optická neuritida, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	poruchy zraku, konjunktivitida, blefaritida, otoky oka
	Méně časté	diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Méně časté	ztráta sluchu, tinitus
Srdeční poruchy*	Časté	tachykardie
	Méně časté	infarkt myokardu, ¹⁾ arytmie, městnavé srdeční selhání
	Vzácné	srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté	hypertenze, záchvaty zrudnutí, hematomy
	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, pocit na zvracení a zvracení
	Časté	krvácení z GI traktu, dyspepsie, gastroesofageální refluxní choroba, sicca syndrom
	Méně časté	pankreatitida, dysfagie, edém obličeje
	Vzácné	perforace střeva ¹⁾
Poruchy jater a žlučových cest*	Velmi časté	zvýšení jaterních enzymů
	Méně časté	cholecystitida a cholelithiáza, steatóza jater, zvýšení bilirubinu
	Vzácné	hepatitida, reaktivace hepatitidy B, ¹⁾ autoimunní hepatitida ¹⁾
	Není známo	selhání jater ¹⁾
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	vyrážka (včetně exfoliativní vyrážky)
	Časté	nový výskyt nebo zhoršení psoriázy (včetně palmoplantární pustulózní psoriázy), ¹⁾ urtikarie, tvorba modřin (včetně purpury), dermatitida (včetně ekzému), onychoklázie, hyperhidróza, alopecie, ¹⁾ pruritus
	Méně časté	noční pocení, zjizvení

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Vzácné	erythema multiforme, ¹⁾ stevensův-johnsonův syndrom, ¹⁾ angioedém, ¹⁾ kožní vaskulitida, ¹⁾ lichenoidní kožní reakce ¹⁾
	Není známo	zhoršení příznaků dermatomyozitidy ¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	muskuloskeletální 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	nykturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Velmi časté	reakce v místě injekčního vpichu (včetně erytému v místě vpichu injekce)
	Časté	bolest na hrudi, edém, pyrexie ¹⁾
	Méně časté	záněty
Vyšetření*	Časté	poruchy koagulace a krvácení (včetně prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času), pozitivní test autoprotilátek (včetně protilátek proti dvoušroubovici DNA), zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi
	Není známo	zvýšení tělesné hmotnosti ²⁾
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	poruchy hojení

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

** včetně otevřené fáze prodloužených studií

¹⁾ včetně údajů ze spontánního hlášení

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitida

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekčního vpichu

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

Maligní onemocnění a lymfoproliferativní poruchy

Ve studiích s adalimumabem nebyly u 249 pediatrických pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou a entezopatickou artritidou) pozorovány žádné malignity při expozici odpovídající 655,6 pacientorokům léčby. Žádné malignity nebyly navíc pozorovány ani u 192 pediatrických pacientů při expozici 498,1 pacientoroků léčby v průběhu studií s adalimumabem, zaměřených na pediatrické pacienty s Crohnovou chorobou. Žádné malignity nebyly pozorovány u 77 pediatrických pacientů při expozici 80,0 pacientoroků léčby v průběhu studie s adalimumabem u pediatrických pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou. U 93 pediatrických pacientů s expozicí 65,3 pacientoroků nebyly pozorovány žádné malignity během klinického hodnocení s adalimumabem u pediatrických pacientů s uveitidou. 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, AS, axiální spondylartritidou bez radiologického průkazu AS, psoriatickou artritidou, psoriázou, HS, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a uveitidou pozorovány případy malignit jiného druhu, než jsou lymfomy či nemelanomový karcinom kůže, s četností výskytu 6,8 (4,4 a 10,5) (na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti, v porovnání s četností jejich výskytu 6,3 (3,4 a 11,8) na 1 000 pacientoroků u kontrolní skupiny. Skupina s adalimumabem zahrnovala 5 291 pacientů a 3 444 pacientů bylo v kontrolní skupině (průměrná doba trvání léčby byla 4,0 měsíce u adalimumabu a 3,8 měsíce u pacientů léčených kontrolou). Četnost výskytu kožních

karcinomů nemelanomového typu (95% interval spolehlivosti) byla 8,8 (6,0 a 13,0) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 3,2 (1,3 a 7,6) na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině. Z těchto kožních karcinomů se skvamózní buněčný karcinom vyskytoval s četností 2,7 (1,4 a 5,4) na 1 000 pacientoroků při 95% intervalu spolehlivosti u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů. Četnost výskytu lymfomů (95% interval spolehlivosti) byla 0,7 (0,2 a 2,7) na 1 000 pacientoroků u pacientů léčených adalimumabem a 0,6 (0,1 a 4,5) na 1 000 pacientoroků u kontrolních pacientů.

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

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

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

Autoprotilátky

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 podobného 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 $\geq 3 \times$ ULN u 3,7 % pacientů léčených adalimumabem a u 1,6 % pacientů léčených kontrolním přípravkem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Současná léčba azathioprinem/6-merkaptopurinem

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku

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

Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (ELAM-1, VACM-1 a ICAM-1 při 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 HS. U pacientů s Crohnovou chorobou bylo také pozorováno snížení počtu buněk exprimujících markery zánětlivých faktorů v tlustém střevě, což zahrnovalo i významný pokles exprese TNF α . Endoskopické zkoumání střevní sliznice jednoznačně prokázalo slizniční hojení u pacientů léčených adalimumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida

Adalimumab byl hodnocen u více než 3 000 pacientů ve všech klinických studiích s revmatoidní artritidou. Účinnost a bezpečnost adalimumabu byly hodnoceny v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených a dobře kontrolovaných studiích. Někteří pacienti byli léčeni po dobu až 120 měsíců. Bolest v místě injekčního vpichu adalimumabu 40 mg/0,4 ml byla hodnocena ve dvou randomizovaných, aktivně kontrolovaných, dvojitě zaslepených, zkřížených studiích ve dvou obdobích.

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 mg nebo 40 mg adalimumabu každý druhý týden a placebo v týdnu bez podání aktivní léčby nebo placebo bylo podáváno jednou týdně po stejnou dobu. Ve studii nebyly povoleny žádné jiné choroby modifikující antirevmatické léky.

Ve studii RA III bylo hodnoceno 619 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří byli ve věku 18 let a starší a u kterých nebyla odpověď na léčbu methotrexátem v dávkách 12,5–25 mg dostatečná nebo v případě nesnášenlivosti methotrexátu v dávce 10 mg týdně. Ve studii byly tři skupiny. První skupina dostávala injekce placeba jednou týdně po dobu 52 týdnů.

Druhá skupina dostávala adalimumab 20 mg jednou týdně po dobu 52 týdnů. Třetí skupina byla léčena adalimumabem 40 mg každý druhý týden, přičemž v týdnu bez podávání aktivní látky dostávali pacienti placebo. Po ukončení prvních 52 týdnů bylo 457 pacientů zařazeno do otevřené prodloužené fáze studie, kdy bylo podáváno 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týden po dobu až 10 let.

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

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

Každá z RA studií VI a VII hodnotila 60 pacientů ≥ 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou. Zahrnutí pacienti buď již používali adalimumab 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoji průměrnou bolest v místě injekčního vpichu jako nejméně 3 cm (na škále 0–10 cm VAS), nebo se jednalo o pacienty dosud neléčené biologickou léčbou, kteří používání adalimumabu 40 mg/0,8 ml zahájili. Pacienti byli randomizováni do skupiny, která dostávala jednorázovou dávku adalimumabu 40 mg / 0,8 ml nebo adalimumabu 40 mg / 0,4 ml, následovanou jednorázovou injekcí opačné léčby při další dávce.

Primárním výsledným ukazatelem ve studiích RA I, II a III a sekundárním výsledným ukazatelem ve studii RA IV bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24 nebo 26. Primárním výsledným ukazatelem ve studii RA V bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 50 v týdnu 52. Ve studiích RA III a V bylo dalším primárním výsledným ukazatelem v týdnu 52 zpomalení progresu onemocnění (stanovené pomocí RTG vyšetření). Studie RA III měla také primární výsledný ukazatel změnu kvality života. Primárním cílovým parametrem RA studií VI a VII byla bolest v místě injekčního vpichu ihned po podání injekce, měřeno za použití škály 0–10 cm VAS.

ACR odpověď

Procento pacientů léčených adalimumabem, kteří dosáhli odpovědi ACR 20, 50 a 70, bylo ve studiích RA I, II a III shodné. Výsledky při podávání dávky 40 mg každý druhý týden jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: ACR odpověď v placebem kontrolovaných studiích (procento pacientů)

Odpověď	Studie RA I ^{a**}		Studie RA II ^{a**}		Studie RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b /MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 měsíců	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 měsíců	NA	NA	NA	NA	24,0 %	58,9 %
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 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týden
^c MTX = methotrexát
^{**} $p < 0,01$, adalimumab versus placebo

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

V otevřené prodloužené studii RA III si většina pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle ACR, udržela odpověď v trvání až 10 let. Z celkového počtu 207 pacientů, kteří byli randomizováni na adalimumab 40 mg každý druhý týden, jich 114 pokračovalo v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 5 let. Z těchto pacientů 86 (75,4 %) dosáhlo odpovědi ACR 20; 72 pacientů (63,2 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 41 pacientů (36 %) dosáhlo odpovědi ACR 70. Z celkového počtu 207 pacientů jich 81 pokračovalo v léčbě adalimumabem v dávce 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmito dosáhlo 64 pacientů (79,0 %) 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 6).

Tabulka 6:Odpověď ACR ve studii RA V (procento pacientů)

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

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

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

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

V otevřené prodloužené fázi studie RA V byly odpovědi ACR na léčbu zachovány po dobu až 10 let. Z 542 pacientů, kteří byli randomizováni na léčbu adalimumabem 40 mg každý druhý týden, pokračovalo 170 pacientů v léčbě adalimumabem 40 mg každý druhý týden po dobu 10 let. Mezi těmi dosáhlo 154 pacientů (90,6 %) odpovědi ACR 20; 127 pacientů (74,7 %) dosáhlo odpovědi ACR 50 a 102 pacientů (60,0 %) 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 (p0,001) a monoterapie adalimumabem (p0,001) z hlediska dosažení stavu nízké aktivity choroby u pacientů se střední až těžkou formou revmatoidní artritidy diagnostikovanou v nedávné době. Odpověď u obou větví studie s monoterapií byla podobná (p=0,447). Ze 342 subjektů, které se účastnily otevřené prodloužené fáze studie a byly randomizovány na léčbu adalimumabem v monoterapii nebo adalimumabem v kombinaci s methotrexátem, 171 pacientů dokončilo 10 let léčby adalimumabem. Z těchto pacientů dosáhlo remise po 10 letech 109 subjektů (63,7 %).

RTG odpověď

Ve studii RA III, kde průměrné trvání revmatoidní artritidy u pacientů léčených adalimumabem bylo přibližně 11 let, bylo strukturální poškození kloubů hodnoceno radiograficky a vyjádřeno jako změna modifikovaného celkového Sharpova skóre (Total Sharp Score, TSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny. U pacientů léčených adalimumabem/methotrexátem byla zjištěna významně menší RTG progresse v 6. a 12. měsíci léčby než u pacientů léčených methotrexátem v monoterapii (viz tabulka 7).

Snížení stupně progresse strukturálního poškození u části pacientů v otevřené prodloužené 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. Mezi těmito se u 40 pacientů neprokázala progresse strukturálního poškození, definovaná jako změna mTSS o 0,5 nebo méně v porovnání s výchozím stavem.

Tabulka 7: Průměrné RTG změny po 12 měsících ve studii RA III

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

Tabulka 8: 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 eroze	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001

JSN skóre	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
-----------	---------------	---------------	-------------	---------	--------	-------

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

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

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

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

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

Kvalita života a tělesné funkce

Kvalita života odvozená od zdravotního stavu a tělesné funkce byly ve čtyřech původních kontrovaných studiích hodnoceny indexem disability pomocí Dotazníku hodnocení zdraví (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parametr byl předem stanoveným primárním výsledným ukazatelem 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 fyzických 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 adalimumabem v týdnu 52 a 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.

Bolest v místě injekčního vpichu

U sdružených zkřížených RA studií VI a VII byl pozorován statisticky významný rozdíl bolesti v místě injekčního vpichu ihned po podání mezi adalimumabem 40 mg/0,8 ml a adalimumabem 40 mg/0,4 ml (střední VAS 3,7 cm vs. 1,2 cm, na stupnici 0–10 cm, $p < 0,001$). Toto představovalo 84% medián snížení bolesti v místě injekčního vpichu.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou (≥ 10 % BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 12 nebo 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v randomizovaných, dvojité zaslepených studiích. Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla také studována u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou

ložiskovou psoriázou a současně s psoriázou na rukou a/nebo chodidlech, kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu, v randomizované, dvojité zaslepené studii (psoriatická studie III).

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

Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu *oproti* methotrexátu a placebo u 271 pacientů. Pacienti 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 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 9 a 10).

Tabulka 9: Studie Ps I (REVEAL) - Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n=398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čistý/minimální	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procento pacientů, kteří dosáhli PASI75, bylo vypočteno jako střední průměr hodnot		
^b $p < 0,001$, adalimumab vs.placebo		

Tabulka 10: Studie Ps II (CHAMPION) - Výsledky účinnosti za 16 týdnů

	Placebo n=53 n (%)	MTX n=110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimální	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$, adalimumab vs.placebo			
^b $p < 0,001$, adalimumab vs.methotrexát			

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

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

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

Celkem 233 pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 a v týdnu 33, pokračovalo v léčbě adalimumabem po dobu 52 týdnů v psoriatické studii I a postoupilo do otevřené prodloužené fáze studie. Po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosáhlo 74,7 % z těchto pacientů jasné nebo minimální úrovně odpovědi v PASI 75 a 59,0 % z nich dosáhlo stejné úrovně v PGA. V analýzách, v nichž byli všichni pacienti, kteří ze studie odstoupili z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti nebo kteří vyžadovali navýšování dávky, považováni za neodpovídající na léčbu, bylo u těchto pacientů po dalších 108 týdnech otevřené fáze léčby (celkem 160 týdnů) dosaženo jasné nebo minimální odpovědi v PASI 75 a PGA celkem u 69,9 % v případě PASI 75 a 55,7 % u PGA.

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

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

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

Psoriatická studie III (REACH) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem u 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukou a/nebo chodidlech. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 16 týdnů. V týdnu 16 významně větší část pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhla PGA skóre (Physician's Global Assessment) „čisté“ nebo „téměř čisté“ pro ruce a/nebo chodidla ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (30,6 % versus 4,3 %, resp. [p = 0,014]).

Psoriatická studie IV porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti placebo u 217 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou nehtů. Pacienti dostávali úvodní dávku 80 mg adalimumabu následovanou dávkou 40 mg každý druhý týden (počínaje prvním týdnem po úvodní dávce), nebo placebo po dobu 26 týdnů, následované otevřenou fází léčby adalimumabem po následujících 26 týdnů. Hodnocení psoriázy nehtů zahrnovalo „Modified Nail Psoriasis Severity Index“ (mNAPSI), „Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis“ (PGA-F) a „Nail Psoriasis Severity Index“ (NAPSI) (viz tabulka 11). 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 11: Výsledky účinnosti v týdnech 16, 26 a 52 u psoriatické studie IV

Primární cílový parametr	Týden 16 Placebem kontrolovaná		Týden 26 Placebem kontrolovaná		Týden 52 Otevřená
	Placebo n=108	Adalimumab 40 mg každý druhý týden n=109	Placebo n=108	Adalimumab 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 vs. placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizovaných, 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 placebo, byli ve fázi B převedeni na adalimumab 40 mg jednou týdně.

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

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

Klinická odpověď

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

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

Tabulka 12: 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
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 placebo během prvních 12 týdnů trvání studie HS-I a HS-II, ve srovnání s pacienty ve skupině s adalimumabem, pocítila zhoršení abscesů (23,0 % vs. 11,4 %, resp.) a píštělí s výtokem (30,0 % vs. 13,9 %, resp.).

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

U pacientů s alespoň částečnou odpovědí na léčbu adalimumabem 40 mg jednou týdně v týdnu 12 byla hodnota HiSCR v týdnu 36 větší u pacientů, kteří pokračovali v léčbě adalimumabem jednou týdně, než u pacientů, u kterých byla frekvence dávkování snížena na jednou za dva týdny nebo u kterých byla léčba přerušena (viz tabulka 13).

Tabulka 13: Poměr pacientů^a, kteří dosáhli HiSCR^b v týdnech 24 a 36 po opětovném přerazení 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 vyhovujících kritériím stanoveným v protokolu pro ztrátu odpovědi nebo žádné zlepšení bylo požadováno vyřazení ze studie a byli započtení jako pacienti, kteří neodpovídali na léčbu.

U pacientů, kteří měli alespoň částečnou odpověď na léčbu v týdnu 12 a kteří dostávali kontinuálně léčbu adalimumabem jednou týdně, byla v týdnu 48 hodnota HiSCR 68,3 % a v týdnu 96 byla 65,1 %.

Při dlouhodobější léčbě adalimumabem v dávce 40 mg jednou týdně po dobu 96 týdnů nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní nálezy.

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

Crohnova choroba

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla ověřena u více než 1 500 pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovy choroby (CDAI) ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích. Bylo povoleno současné podávání konstantních dávek aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulačních léků, přičemž 80 % pacientů pokračovalo v užívání nejméně jednoho z těchto léčebných 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 týdnů 2. Ve studii CD II bylo 325 pacientů, u kterých došlo ke ztrátě odpovědi či k rozvoji intolerance na infliximab, randomizováno do skupin, kdy používali buď adalimumab v dávce 160 mg v týdnu 0 a 80 mg v týdnu 2, nebo placebo v týdnech 0 a 2. Primárně na léčbu neodpovídající pacienti byli ze studií vyřazeni, a proto nebyli dále hodnoceni.

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

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

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

jsou uvedeny v tabulce 15. Výsledky klinické odpovědi zůstávaly konstantní bez ohledu na předchozí expozici TNF antagonistům.

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

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

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

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

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

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

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 týdnů 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 a 233 pacientů.

Kvalita života

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

Ulcerózní kolitida

Bezpečnost a účinnost vícenásobného podání adalimumabu byla ověřena u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 včetně endoskopického podskóre od 2 do 3) v randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích.

Ve studii UC-I bylo zařazeno 390 pacientů v minulosti antagonisty TNF neléčených (naivních), kteří byli randomizováni do skupin, kdy jim bylo podáváno buď placebo v týdnu 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 80 mg v týdnu 2, nebo 80 mg adalimumabu v týdnu 0 a následně 40 mg v týdnu 2. Po týdnu 2 dostávali pacienti v obou ramenech s adalimumabem dávku 40 mg každý druhý týden. Klinická remise (definovaná jako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) byla hodnocena v týdnu 8.

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

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

Výsledky z celé populace studie UC-II jsou zobrazeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Odpovědi, remise a slizniční hojení ve studii UC-II (procento pacientů)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týden
Týden 52	n=246	n=248
Klinická odpověď	18 %	30 %*
Klinická remise	9 %	17 %*
Slizniční hojení	15 %	25 %*
Remise bez steroidů po ≥ 90 dní ^a	6 % (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 podskóre rektálního krvácení [RBS] ≥ 1 nebo absolutního RBS 0 nebo 1;

* $p < 0,05$ párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.

** $p < 0,001$ párové porovnání hodnot u adalimumabu *versus* placebo.

^a Z těch, kterým byly původně podávány kortikosteroidy.

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

Přibližně u 40 % pacientů ve studii UC-II selhala dřívější anti-TNF léčba infliximabem. Účinnost adalimumabu u těchto pacientů byla snížena v porovnání s anti-TNF naivními pacienty. Mezi pacienty, u nichž selhala předchozí anti-TNF terapie, dosáhly v týdnu 52 remise 3 % pacientů na placebo a 10 % pacientů na adalimumabu.

Pacienti ve studiích UC-I a UC-II měli možnost přejít do otevřené dlouhodobé prodloužené studie (UC-III). Po 3 letech terapie adalimumabem pokračovala u 75 % (301 z 402) klinická remise dle částečného Mayo skóre.

Míra hospitalizace

Během 52 týdnů studií UC-I a UC-II byla pozorována nízká míra hospitalizace ze všech příčin a hospitalizace z důvodu UC pro léčebné rameno adalimumabu ve srovnání s placebem. Počet hospitalizací ze všech příčin v léčebné skupině adalimumabu bylo 0,18 na pacienta a rok, vs. 0,26 na pacienta a rok ve skupině placebo a odpovídající počty hospitalizací z důvodu UC byly 0,12 na pacienta a rok vs. 0,22 na pacienta a rok.

Kvalita života

Ve studii UC-II vedla léčba adalimumabem ke zlepšení v IBDQ skóre (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).

Uveitida

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena u dospělých pacientů s neinfekční intermediální a zadní uveitidou a panuveitidou, s vyloučením pacientů s izolovanou přední uveitidou, ve dvou randomizovaných, 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 studii UV I a UV II, byli způsobilí pro zařazení do nekontrolované dlouhodobé prodloužené studie s původně plánovanou dobou trvání 78 týdnů. Pacientům bylo umožněno pokračovat v užívání hodnoceného přípravku po týdnu 78, dokud neměli přístup k adalimumabu.

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 17). Obě studie prokázaly časný a setrvalý účinek adalimumabu a na četnost selhání léčby v porovnání s placebem (viz obrázek 1).

Tabulka 17: Doba do selhání léčby ve studiích UV I a UV II

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

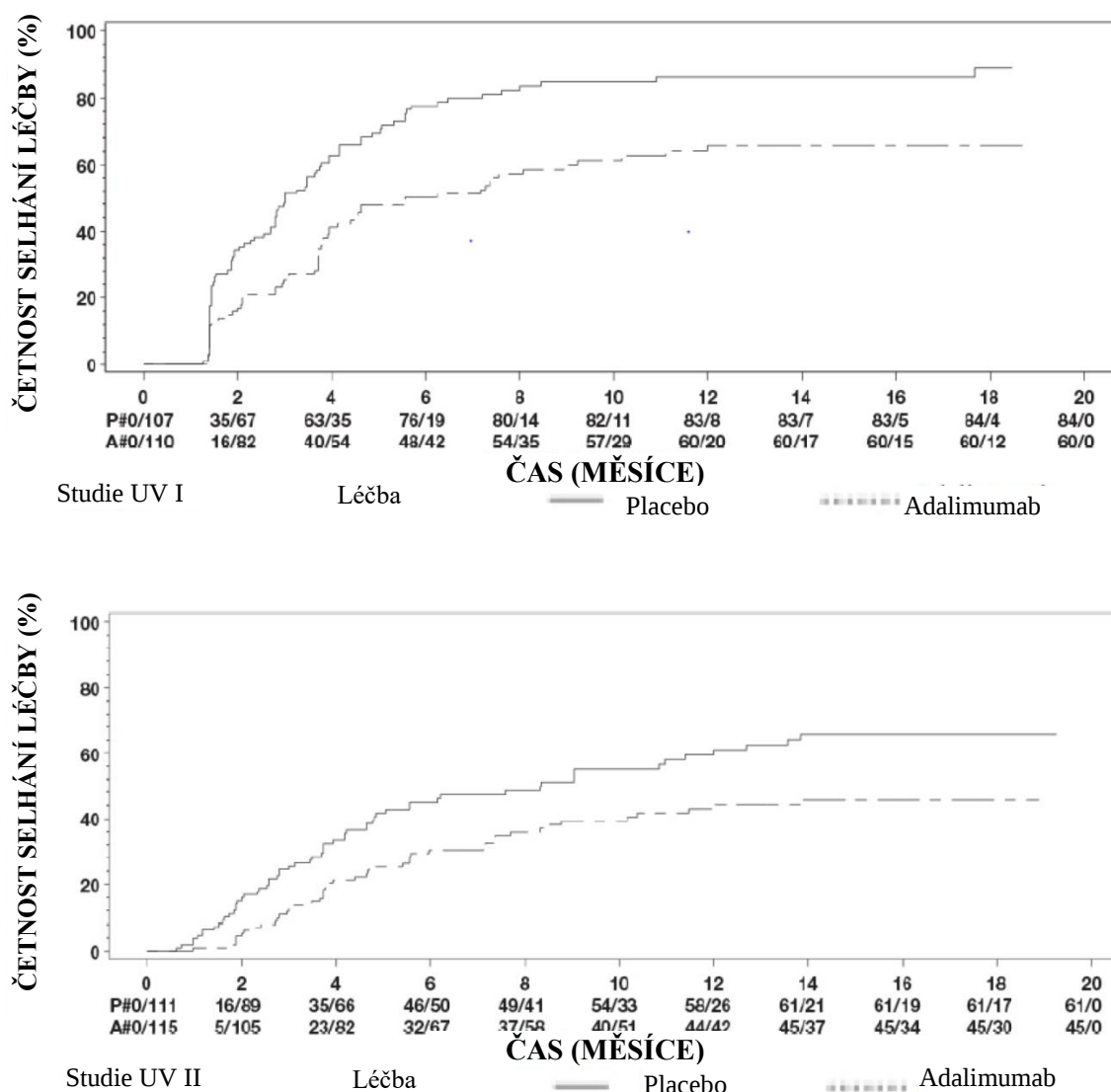
Poznámka: selhání léčby v týdnu 6 nebo později (studie UV I) nebo v týdnu 2 či později (studie UV II) bylo počítáno jako příhoda. Ukončení studie z důvodů jiných než kvůli selhání léčby bylo zaznamenáno v době ukončení.

^a HR 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. vyvinuly se sekundární komplikace 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 $\leq 0,5+$, VH stupeň $\leq 0,5+$) na současné dávce steroidů $\leq 7,5$ mg denně a 178 (66,2 %) pacientů bylo v klidu bez podávání steroidů. BCVA se buď zlepšila, nebo udržela (zhoršení < 5 písmen) u 88,6 % očí v týdnu 78. Z pacientů, kteří ukončili studii před týdnem 78, 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

Během léčby adalimumabem se proti němu mohou vytvořit protilátky. 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

Hidradenitis suppurativa u dospívajících

U dospívajících pacientů s HS nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem. 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 účinné látky budou značně podobné jako u dospělých se stejnými úrovněmi expozice. Bezpečnost doporučené dávky adalimumabu u dospívající populace s HS vychází z bezpečnostního profilu adalimumabu napříč indikacemi jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů při podobných nebo častějších dávkách (viz bod 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientů

Adalimumab byl hodnocen v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, zaměřené na hodnocení účinnosti a bezpečnosti 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 a 40 mg u subjektů < 40 kg.

V týdnu 4 byly subjekty randomizovány v poměru 1:1 v závislosti na jejich tělesné hmotnosti v daném čase a byla jim v režimu udržovací léčby podávána buď snížená dávka, nebo dávka standardní, jak je patrné v tabulce 18.

Tabulka 18: 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 19. Rozsah míry vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů je prezentován v tabulce 20.

**Tabulka 19: 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 20: Studie u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou
Vysazení kortikosteroidů nebo imunomodulátorů a remise píštělí**

	Standardní dávka 40/20 mg každý druhý týden n=33	Snížená dávka 20/10 mg každý druhý týden n=38	P hodnota¹
Vysazení kortikosteroidů			
Týden 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Týden 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Vysazení imunomodulátorů²	n=60	n=57	
Týden 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remise píštělí³	n=15	n=21	
Týden 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Týden 52	40,0 %	23,8 %	0,303
¹ p hodnota pro standardní dávku v porovnání se sníženou dávkou			
² Léčba imunosupresivy může být vysazena teprve až v týdnu 26 dle úsudku investigátora, pokud subjekt splňuje kritéria považovaná za odpověď			
³ Přetrvávání uzavření všech píštělí po dobu 2 po sobě jdoucích vizit, které byly ve výchozím stavu secernující			

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

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

Sto pacientů (n=100) ze studie s Crohnovou chorobou u pediatrických pacientů bylo zařazeno do otevřené dlouhodobé prodloužené fáze studie. Po 5 letech léčby adalimumabem přetrvávala klinická remise u 74,0 % (37 z 50) pacientů setrvávajících ve studii a u 92,0 % (46 z 50) pacientů přetrvávala klinická odpověď podle PCDAI.

Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii u 93 pediatrických pacientů ve věku od 5 do 17 let se středně těžkou až těžkou ulcerózní kolitidou (Mayo skóre 6 až 12 s podskóre endoskopie 2 až 3 body, potvrzeno centrálně odečtenou endoskopií), kteří měli nedostatečnou odpověď nebo intoleranci na konvenční terapii. 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 dvojité 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 dvojité zaslepené udržovací léčby adalimumabem s dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) každý týden nebo udržovací dávkou 0,6 mg/kg (maximální dávka 40 mg) jednou za dva týdny. Před změnou designu studie bylo dalších 12 pacientů, kteří prokázali klinickou odpověď podle PMS, randomizováno k 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 dvojité zaslepených indukčních skupin adalimumabu jsou shrnuty v tabulce 21.

Tabulka 21: 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 (definováno jako Mayo podskóre 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 dvojité zaslepené maximální udržovací dávce 40 mg jednou za dva týdny (0,6 mg/kg) a maximální udržovací dávce 40 mg každý týden (0,6 mg/kg) (tabulka 22).

Tabulka 22: 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 Poznámka: Pacienti s chybějícími hodnotami v týdnu 52 nebo randomizovaní k opětovné indukční nebo udržovací léčbě byli považováni za pacienty bez odpovědi pro cílové parametry v týdnu 52		

Mezi další výzkumné cílové parametry účinnosti patřily klinická odpověď podle indexu aktivity pediatrické ulcerózní kolitidy (PUCAI) (definovaná jako pokles PUCAI o ≥ 20 bodů oproti výchozí hodnotě) a klinická remise podle PUCAI (definovaná jako PUCAI < 10) v týdnu 8 a týdnu 52 (tabulka 23).

Tabulka 23: 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 týdnech 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

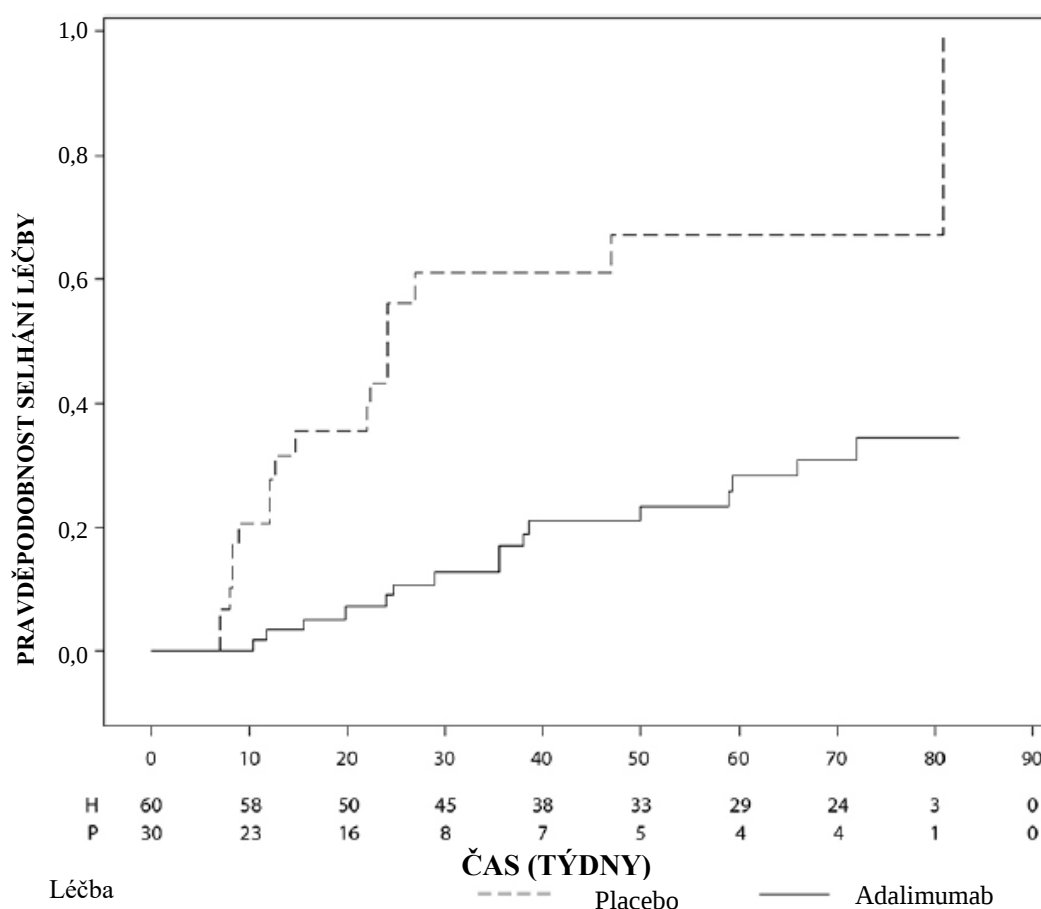
Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii u 90 pediatrických pacientů ve věku od 2 do < 18 let s neinfekční přední uveitidou související s JIA, kteří byli refrakterní na nejméně 12týdenní léčbu methotrexátem. Pacienti dostávali buď placebo,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

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

Klinická odpověď

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

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



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po 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 referenčního přípravku s podáním jednorázové dávky 40 mg subkutánně. Po jednorázových intravenózních dávkách v rozmezí 0,25–10 mg/kg byly koncentrace léku úměrné podané dávce. Po dávkách 0,5 mg/kg (cca 40 mg) se clearance pohybovala mezi 11–15 ml/hod, distribuční objem (V_{ss}) se pohyboval mezi 5–6 l a průměrný terminální poločas byl přibližně 2 týdny. Koncentrace adalimumabu v synoviální tekutině u několika pacientů s revmatoidní artritidou představovala 31–96 % sérové koncentrace léku.

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

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

Při použití dávky 160 mg adalimumabu v týdně 0, následované dávkou 80 mg v týdně 2, bylo u dospělých pacientů s HS 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 dospívajících s vyšší tělesnou hmotností a nedostatečnou odpovědí prospěšné dávkování 40 mg jednou týdně.

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

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

U pacientů, kteří setrvali na léčbě tak, jak byli randomizováni, byly průměrné nejnižší 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 střední hladiny v ustáleném stavu přibližně 8 až 10 g/ml.

Expozice adalimumabu u pediatrických pacientů s uveitidou byla predikována pomocí populačního farmakokinetického modelování a simulace na základě farmakokinetiky se zkříženou indikací u dalších pediatrických pacientů (psoriáza u dětí, juvenilní idiopatická artritida, Crohnova nemoc u dětí a entezopatická artritida). Nejsou 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 PedACR 50 odpovědí. Zjevná plazmatická koncentrace adalimumabu, která vede k poloviční maximální pravděpodobnosti PedACR 50 odpovědi (EC50), byla 3 µg/ml (95% CI: 1–6 µg/ml).

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

Eliminace

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

Porucha funkce jater nebo ledvin

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Chlorid sodný
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být 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 může být uchováváno při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 30 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být chráněno před světlem a znehodnoceno, pokud není použito v průběhu těchto 30 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,8 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce ze skla třídy I s pevnou jehlou velikosti 29 gauge, prodlouženou oporou pro prsty a krytem jehly a s pístem (brombutylová pryž).

Velikosti balení: 1 předplněná injekční stříkačka balená v blistru z PVC/PE s 1 tampónem napuštěným alkoholem.

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru

0,8 ml injekčního roztoku v předplněném injekčním systému s jehlou (autoinjektor) obsahujícím předplněnou injekční stříkačku ze skla třídy I s pevnou jehlou o velikosti 29 gauge a pístem (brombutylová pryž). Pero je jednorázové ruční mechanické injekční zařízení.

Velikosti balení: 1 nebo 3 předplněná pera balená v blistru z PVC/PE, každé s 1 nebo 3 tampóny napuštěnými alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/21/1590/007

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/21/1590/008

EU/1/21/1590/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopad 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název 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 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/EC 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**

Informační kartička (pro dospělého i dětského pacienta) obsahuje následující důležité části:

- infekce, včetně tuberkulózy
- rakovina
- problémy nervového systému
- očkování

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NAPŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
1 tampón napuštěný alkoholem
2 předplněné injekční stříkačky
2 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných injekčních stříkaček
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002

EU/1/21/1590/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

Libmyris 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**TEXT BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Libmyris 40 mg injekce
adalimumabum
s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero
1 tampón napuštěný alkoholem
2 předplněná pera
2 tampóny napuštěné alkoholem
6 předplněných per
6 tampónů napuštěných alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

Libmyris 40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**TEXT BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

40 mg/0,4 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Libmyris 40 mg injekce
adalimumabum
s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mg/0,4 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
1 tampón napuštěný alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1590/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Libmyris 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH**TEXT BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

80 mg/0,8 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ETIKETA NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Libmyris 80 mg injekce
adalimumabum
s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/0,8 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněné pero
1 tampón napuštěný alkoholem

3 předplněná pera
3 tampóny napuštěné alkoholem

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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.

Pro další možnosti uchovávání viz příbalová informace.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/21/1590/008

EU/1/21/1590/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

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

Libmyris 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**TEXT BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru
adalimumabum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pro informace o uchovávání viz příbalová informace.

80 mg/0,8 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA NA PERU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Libmyris 80 mg injekce
adalimumabum
s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/0,8 ml

6. JINÉ

B.PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Adalimumabum

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Libmyris a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku vždy u sebe během léčby a po dobu 4 měsíců po poslední injekci přípravku Libmyris.**
- **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 i 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 Libmyris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat
3. Jak se přípravek Libmyris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Libmyris uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Libmyris a k čemu se používá

Přípravek Libmyris obsahuje léčivou látku adalimumab.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě:

- revmatoidní artritidy
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy
- ankylozující spondylitidy
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatické artritidy
- ložiskové psoriázy
- hidradenitis suppurativa
- Crohnovy choroby
- ulcerózní kolitidy
- neinfekční uveitidy

Léčivá látka v přípravku Libmyris, adalimumab, je lidská monoklonální protilátka. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které se vážou na specifický cíl.

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních

uvedených výše. Navázáním na TNF α snižuje přípravek Libmyris zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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

Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, na kterých se šlachy upínají na kost.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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 Libmyris se používá k léčbě těžké ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které je obvykle spojeno s psoriázou.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých a
- těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Libmyris pomáhá snižovat počet boláků a nežitů způsobených nemocí a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

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 Libmyris tento zánět snižuje.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat

Nepoužívejte přípravek Libmyris

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní tuberkulózu nebo jiné závažné infekce (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Libmyris se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se u Vás objeví alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Libmyris 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 postihující jednu část těla (například bérceový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Libmyris na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Libmyris můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují:
 - tuberkulózu
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi
 - závažné infekce v krvi (sepsy)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, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař Vám může říci, abyste po nějakou dobu přípravek Libmyris nepoužíval(a).
- Jestliže žijete v oblastech, ve kterých jsou velmi časté plísněvé infekce (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže trpíte opakovanými infekcemi nebo jinými stavy, které zvyšují riziko infekce, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže je Vám více než 65 let, může být u Vás při používání přípravku Libmyris vyšší pravděpodobnost onemocnění nějakou infekcí. Vy i Váš lékař byste během léčby přípravkem Libmyris měli věnovat zvláštní pozornost známkám infekce. Je důležité informovat svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky infekce, například horečka, pokud jste se poranil(a), máte pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře v případě, že jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Libmyris nepoužívejte.
 - Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Libmyris Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**.
 - Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, a to i v případě, že jste dostával(a) nebo dostáváte léky na prevenci tuberkulózy.
 - Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například kašel, který neustupuje, úbytek tělesné hmotnosti, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Hepatitida 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, řekněte to svému lékaři.
 - Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli HBV, způsobovat opětovnou aktivaci viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologické zákroky

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

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Libmyris. 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

- Během léčby přípravkem Libmyris nesmíte dostat určité očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik 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 Libmyris.
 - Pokud jste přípravek Libmyris používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku Libmyris v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Libmyris v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Libmyris, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho 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 vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Libmyris.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF 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 (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Libmyris, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně s přípravkem Libmyris.
 - U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicí (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

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

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Libmyris používat.

Další léčivé přípravky a Libmyris

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

Přípravek Libmyris nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují následující léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Libmyris lze užívat společně s:

- methotrexátem
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata)
- steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím používání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Libmyris.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Libmyris 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 Libmyris lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Libmyris během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Libmyris. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Libmyris obsahuje sodík a polysorbát 80

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Libmyris používá

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

Doporučené dávky přípravku Libmyris u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Libmyris, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Libmyris pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Libmyris samostatně.

		Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu přípravku Libmyris nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat přípravek Libmyris 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
--	--	---

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Žádné

Entezopatická artritida

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Žádné

Ložisková psoriáza

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Jestliže je Vaše odpověď nedostatečná, lékař může zvýšit dávkuna 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Žádné

Hidradenitis suppurativa

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři injekce po 40 mg v jeden den nebo dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg jednou denně) následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později.	Jestliže je Vaše odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nedostatečná, lékař může zvýšit dávkuna 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

		Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
--	--	--

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jeden den nebo dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovanou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může četnost dávku zvýšit na 20 mg jednou týdně.

*Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris dětským pacientům, kteří potřebují menší než 40mg dávku. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Během používání přípravku Libmyris je možno pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků, které ovlivňují imunitní systém. Přípravek Libmyris se rovněž může podávat samotný.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Libmyris je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k injikování přípravku Libmyris jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Libmyris, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Libmyris častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a oznamte jim, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Libmyris

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Libmyris

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Libmyris přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Libmyris používat, příznaky onemocnění se Vám mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Libmyris.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin
- 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 být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při používání 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, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest svalů a kloubů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- záněty močových cest
- plísňové infekce
- záněty kloubů
- nezhoubné nádory
- rakovina kůže
- alergické reakce (včetně sezónní alergie)
- dehydratace

- změny nálad (včetně deprese)
- úzkost
- obtížné usínání
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- zkrácení dechu
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- horečka
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin
- poruchy hojení

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním)
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- tremor (třes)
- neuropatie (poškození nervů)
- mozková mrtvice

- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnické kameny
- ztukovatění jater
- noční pocení
- zjizvení
- neobvyklé poškození svalů
- systémový lupus erythematosus (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 záněty očního nervu a Guillainův-Barrého syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla)
- zástava srdečních stahů
- plicní fibróza (zjizvení plic)
- perforace (protržení) střeva
- hepatitida (zánět jater)
- reaktivace hepatitidy B
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla)
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži)
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus)
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži
- selhání jater
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí)
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet červených krvinek
- zvýšení tuků v krvi
- zvýšení jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi
- nízké hodnoty vápníku v krvi
- nízké hodnoty fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátek v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmyris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/krabici 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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivou předplněnou injekční stříkačku přípravku Libmyris při teplotě od 20 °C do 25 °C po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je chráněna před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při teplotě od 20 °C do 25 °C, stříkačka **musí být použita během těchto 30 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nepoužívejte tento lék, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm vločky či částečky.

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 Libmyris obsahuje

Léčivou látkou je adalimumabum.

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH).

Jak přípravek Libmyris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly je dodáván jako sterilní roztok 40 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,4 ml.

Přípravek Libmyris injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu.

Jedno balení obsahuje 1, 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček balených v blistru s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Libmyris je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebopředplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Německo

Výrobce

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str. 8

79539 Lörrach,

Německo

Alvotek Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavík, 102

Island

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Německo

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD

Тел. : +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

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

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

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

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

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

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel. : +36 18009747

Malta
Pharma. MT Ltd
Tel: +356 21337008

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

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp.z. o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

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

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

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

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

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

.

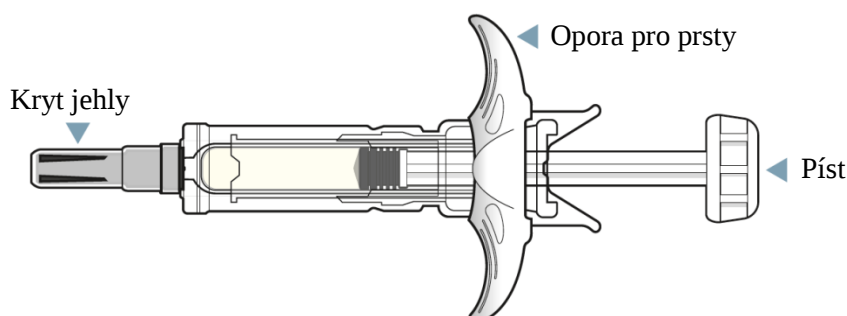
7. Návod k použití

NÁVOD K POUŽITÍ

**Libmyris (adalimumabum) předplněná injekční stříkačka
40 mg/0,4 ml injekčního roztoku, pro subkutánní podání**

Před použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris si pozorně přečtěte tento návod k použití.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Libmyris



Důležité informace, které musíte vědět před použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

Důležité informace:

- Pouze pro subkutánní injekci
- Injekční stříkačku **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže
 - je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částice
 - uplynulo datum použitelnosti
 - byl roztok zmrazen nebo ponechán na přímém slunečním světle
 - předplněná injekční stříkačka upadla nebo praskla
- Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Libmyris mimo dosah dětí.
- Informace o uchovávání jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris naleznete v části 5.

Před podáním injekce:

Váš lékař by Vám měl před prvním použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris ukázat, jak se používá.

Používání aktuální injekční stříkačky s adalimumabem:

I když jste v minulosti používal(a) jiné injekční stříkačky s adalimumabem dostupné na trhu, než se pokusíte o aplikaci injekce, přečtěte si prosím celý návod, abyste porozuměl(a) tomu, jak tento prostředek správně používat.

Máte otázky ohledně používání předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris?

Máte-li jakékoli dotazy, zeptejte se svého lékaře.

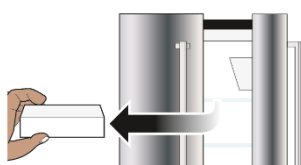
Příprava na použití předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

KROK 1: Vyjměte injekční stříkačku z chladničky a nechte ji během 15–30 minut zahřát na 20 °C až 25 °C.

1.1 Vyjměte přípravek Libmyris z chladničky (viz obrázek A).

1.2 Před podáním injekce ponechte přípravek Libmyris 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C (viz obrázek B).

- **Neodstraňujte** šedý kryt jehly, dokud přípravek Libmyris nedosáhne teploty 20 °C až 25 °C.
- Přípravek Libmyris **neohřívajte** žádným jiným způsobem. **Neohřívajte** jej například v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud tekutina zmrzla (i když byla rozmrazena).



Obrázek A



Obrázek B

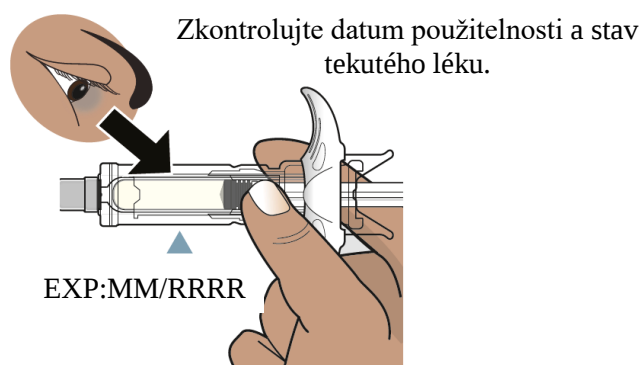
KROK 2: Zkontrolujte datum použitelnosti a stav tekutého léku.

2.1 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (viz obrázek C).

- předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, jestliže datum použitelnosti již uplynulo.

2.2 Zkontrolujte, zda je tekutý lék v injekční stříkačce čirý a bezbarvý (obrázek C).

- Injekční stříkačku **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částičky



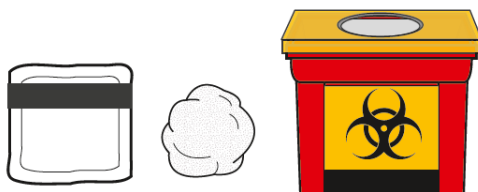
Obrázek C

KROK 3: Připravte si materiál a umyjte si ruce

3.1 Na čistý povrch si připravte následující pomůcky (viz obrázek D):

- 1 předplněnou injekční stříkačku na jedno použití a tampón s alkoholem
- 1 vatový tampon nebo gázový polštářek (není součástí balení)
- Nádoba na ostrý odpad odolná proti propíchnutí (není součástí balení) Viz krok 9.

Tampón
s alkohol



Obrázek D

3.2 Umyjte a osušte si ruce (viz obrázek E).



Obrázek E

Aplikace předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

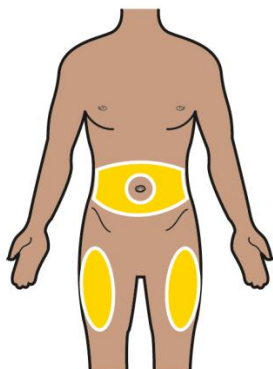
KROK 4: Vyberte a očistěte si místo pro podání injekce

4.1 Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek F):

- na přední straně stehna nebo
- na břicho nejméně 5 cm od pupku
- jiné než při poslední injekci (nejméně 3 cm od posledního místa vpichu).

4.2 Otřete krouživými pohyby místo vpichu tampónem s alkoholem (viz obrázek G).

- Injekci nevpičujte přes oděv
- Injekci nevpičujte do kůže, která je citlivá, zhmožděná, červená, zatvrdlá, zjizvená, se striemi, ani do míst s psoriázou



Obrázek F



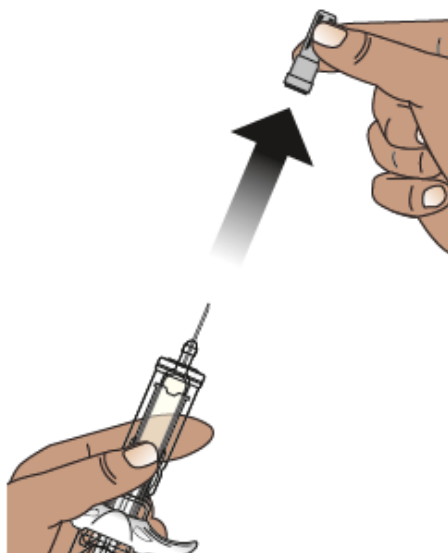
Obrázek G

KROK 5: Sejměte kryt jehly

5.1 Předplněnou injekční stříkačku držte v jedné ruce (viz obrázek H).

5.2 Opatrně sejměte kryt jehly rovně pomocí jedné ruky (viz obrázek H).

- Kryt jehly zlikvidujte.
- Nenasazujte jej znovu.
- Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly ani se nedotkl(a) jehlou žádného povrchu.
- Držte předplněnou injekční stříkačku s jehlou směřující nahoru. V předplněné injekční stříkačce můžete vidět vzduch. Pomalu zatlačte na píst, abyste vytlačili vzduch přes jehlu.
- Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek H

KROK 6: Uchopte injekční stříkačku a stiskněte kůži

6.1 Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo v jedné ruce mezi palcem a ukazovákem, jako byste držel(a) pero (viz obrázek I). Nikdy nevytahujte píst zpět.

6.2 Druhou rukou jemně stiskněte oblast očištěné kůže v místě vpichu (břícho nebo stehno) (viz obrázek J) a pevně ji držte.



Obrázek I

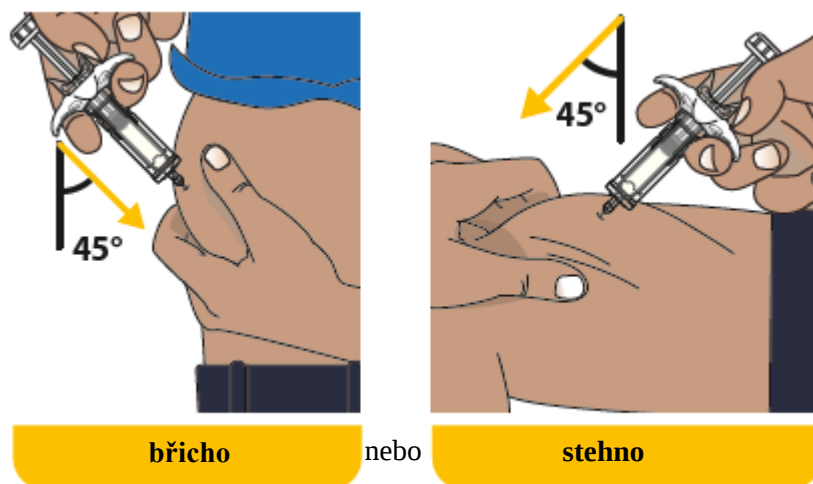


KROK 7: Injikujte lék

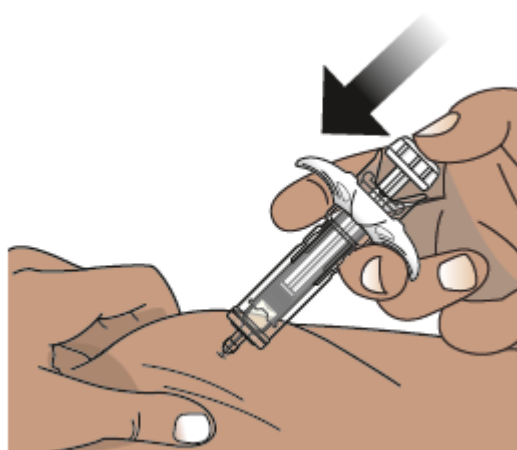
7.1 Zaved'te jehlu do stisknuté kůže jedním rychlým, krátkým pohybem pod úhlem asi 45 stupňů (viz obrázek K).

- Po zavedení jehly pusťte kůži, kterou držíte.

7.2 Pomalu stlačte píst zcela dolů, dokud není veškerá tekutina podána a předplněná injekční stříkačka není prázdná (viz obrázek L).



Obrázek K



Obrázek L

KROK 8: Nechte předplněnou injekční stříkačku vytáhnout jehlu z kůže

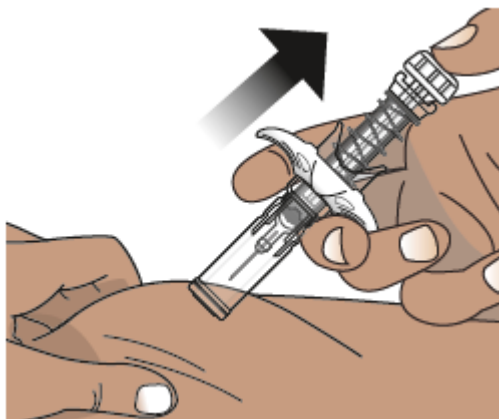
8.1 Pomalu zvedněte prst z pístu. Píst se bude pohybovat vzhůru spolu s prstem a vytáhne jehlu z místa vpichu do krytu jehly (viz obrázek M).

- Jehla se nevytáhne, dokud nebude podána veškerá tekutina. Promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si myslíte, že jste si nepodal(a) celou dávku.
- Po zatažení jehly kolem pístu obvykle uvidíte pružinu.

8.2 Po dokončení injekce přiložte na kůži přes místo vpichu bavlněný tampón nebo gázu.

- Netřete** místo vpichu

- Mírné krvácení v místě vpichu je normální.



Obrázek M

Likvidace předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

KROK 9: Použitou injekční stříkačku vyhod'te do nádoby na ostré předměty

9.1 Použité jehly, injekční stříkačky a ostré předměty ihned po použití vložte do nádoby na ostré předměty (viz obrázek N).

- Jednotlivé jehly a injekční stříkačky **nevyhazujte** do domácího odpadu.

9.2 Kryt jehly, tampón s alkoholem, bavlněný tampón nebo gázu a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.



Obrázek N

Další informace o likvidaci

- Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti dostupnou nádobu, která je
 - vyrobena z odolného plastu
 - uzavíratelná pevně přiléhajícím víkem a odolná proti propíchnutí, a ostré předměty z ní nemohou vypadnout
 - umístitelná na výšku a stabilní
 - odolná proti úniku kapalin a
 - správně označená varováním před nebezpečným odpadem uvnitř nádoby

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba postupovat podle místních pokynů pro správný způsob likvidace nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu. Použitou nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.

Máte-li jakékoli otázky, požádejte o pomoc svého lékaře.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném injekčním peru adalimumabum

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Libmyris a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku** vždy při sobě **během léčby a 4 měsíce po poslední injekci přípravku Libmyris**.
- 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 i 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 Libmyris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat
3. Jak se přípravek Libmyris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Libmyris uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Libmyris a k čemu se používá

Přípravek Libmyris obsahuje léčivou látku adalimumab.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě:

- revmatoidní artritidy
- polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy
- entezopatické artritidy
- ankylozující spondylitidy
- axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy
- psoriatické artritidy
- ložiskové psoriázy
- hidradenitis suppurativa
- Crohnovy choroby
- ulcerózní kolitidy
- neinfekční uveitidy

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

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α snižuje přípravek Libmyris zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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

Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u pacientů od 2 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Entezopatická artritida

Entezopatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů a míst, na kterých se šlachy upínají na kost.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě entezopatické artritidy u pacientů od 6 let. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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 Libmyris se používá k léčbě těžké ankylozující spondylitidy a axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu ankylozující spondylitidy u dospělých. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je zánětlivé onemocnění kloubů, které je obvykle spojeno s psoriázou.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě psoriatické artritidy u dospělých. Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých a
- těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 do 17 let, u kterých lokální léčba a fototerapie neúčinkovaly dobře nebo je u nich tato léčba nevhodná.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Libmyris pomáhá snižovat počet boláků a nežitů způsobených nemocí a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

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 Libmyris tento zánět snižuje.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat

Nepoužívejte přípravek Libmyris

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní tuberkulózu nebo jiné závažné infekce (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Libmyris se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se u Vás objeví alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Libmyris 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 postihující jednu část těla (například bérceový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Libmyris na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Libmyris můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují:
 - tuberkulózu
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi
 - závažné infekce v krvi (sepsy)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, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař Vám může říci, abyste po nějakou dobu přípravek Libmyris nepoužíval(a).
- Jestliže žijete v oblastech, ve kterých jsou velmi časté plísněvé infekce (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže trpíte opakovanými infekcemi nebo jinými stavy, které zvyšují riziko infekce, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže je Vám více než 65 let, může být u Vás při používání přípravku Libmyris vyšší pravděpodobnost onemocnění nějakou infekcí. Vy i Váš lékař byste během léčby přípravkem Libmyris měli věnovat zvláštní pozornost známkám infekce. Je důležité informovat svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky infekce, například horečka, pokud jste se poranil(a), máte pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře v případě, že jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Libmyris nepoužívejte.
 - Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Libmyris Vás lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**.
 - Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, a to i v případě, že jste dostával(a) nebo dostáváte léky na prevenci tuberkulózy.
 - Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například kašel, který neustupuje, úbytek na hmotnosti, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Hepatitida 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, řekněte to svému lékaři.
 - Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli HBV, způsobovat opětovnou aktivaci viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologické zákroky

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

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Libmyris. 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

- Během léčby přípravkem Libmyris nesmíte dostat určité očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik 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 Libmyris.
 - Pokud jste přípravek Libmyris používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku Libmyris v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Libmyris v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Libmyris, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho 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 vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Libmyris.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF 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 (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Libmyris, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně přípravku Libmyris.
 - U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicí (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

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

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Libmyris používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Libmyris

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

Přípravek Libmyris nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují následující léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Libmyris lze užívat společně s:

- methotrexátem
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata)
- steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Libmyris.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Libmyris má být používán 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 Libmyris lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Libmyris během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Libmyris. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Libmyris obsahuje sodík a polysorbát 80

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Libmyris používá

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

Doporučené dávky přípravku Libmyris u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Libmyris, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida bez radiografického průkazu ankylozující spondylitidy		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Libmyris pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Libmyris samostatně.

		Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu přípravku Libmyris nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat přípravek Libmyris 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
--	--	---

Polyartikulární juvenilní idiopatická artritida

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Žádné

Entezopatická artritida

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Žádné

Ložisková psoriáza

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Jestliže je Vaše odpověď nedostatečná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 4 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 40 mg následovaná o týden později dávkou 40 mg. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Žádné

Hidradenitis suppurativa

Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři injekce po 40 mg v jeden den nebo dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg jednou denně) následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později.	Jestliže je Vaše odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nedostatečná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

		Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
--	--	--

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jeden den nebo dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovanou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	První dávka 40 mg následovaná o dva týdny později dávkou 20 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 80 mg (dvě injekce 40 mg v jeden den) následovanou 40 mg o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 20 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může četnost dávek zvýšit na 20 mg jednou týdně. *

*Přípravek Libmyris je dostupný pouze ve formě 40mg předplněné injekční stříkačky, 40mg předplněného pera, 80mg předplněné injekční stříkačky a 80 mg předplněného pera. Není tedy možné podávat přípravek Libmyris dětským pacientům, kteří potřebují menší než 40mg dávku. Pokud je vyžadována alternativní dávka, měly by být použity jiné přípravky s adalimumabem, které takovou možnost nabízejí.

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (dvě injekce 40 mg v jednom dni) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (dvě injekce po 40 mg v jeden den) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Během používání přípravku Libmyris je možno pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků, které ovlivňují imunitní systém. Přípravek Libmyris se rovněž může podávat samotný.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Libmyris je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k injikování přípravku Libmyris jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Libmyris, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Libmyris častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a oznamte jim, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Libmyris

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Libmyris

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Libmyris přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Libmyris používat, příznaky onemocnění se Vám mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Libmyris.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin
- 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 být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při používání 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, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest svalů a kloubů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- záněty močových cest
- plísňové infekce
- záněty kloubů
- nezhoubné nádory
- rakovina kůže
- alergické reakce (včetně sezónní alergie)
- dehydratace

- změny nálad (včetně deprese)
- úzkost
- obtížné usínání
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- zkrácení dechu
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- horečka
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin
- poruchy hojení

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním)
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- tremor (třes)
- neuropatie (poškození nervů)
- mozková mrtvice

- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnické kameny
- ztukování jater
- noční pocení
- zjizvení
- neobvyklé poškození svalů
- systémový lupus erythematosus (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 záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla)
- zástava srdečních stahů
- plicní fibróza (zjizvení plic)
- perforace (protržení) střeva
- hepatitida (zánět jater)
- reaktivace hepatitidy B
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla)
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži)
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus)
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži
- selhání jater
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí)
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet červených krvinek
- zvýšená hladina tuků v krvi
- zvýšená hladina jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi
- nízké hodnoty vápníku v krvi
- nízké hodnoty fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátek v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmyris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/kraji krabičky 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 Libmyris při pokojové teplotě od 20 °C do 25 °C po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je chráněno před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponecháno při teplotě od 20 °C do 25 °C, pero **musí být použito během těchto 30 dní nebo zlikvidováno**, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba jej znehodnotit.

Nepoužívejte tento lék, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm vločky či částečky.

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 Libmyris obsahuje

Léčivou látkou je adalimumabum.

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH).

Jak přípravek Libmyris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmyris 40 mg injekční roztok v předplněném peru se dodává jako 0,4 ml injekčního roztoku v předplněném injekčním systému s jehlou (autoinjektor) obsahujícím předplněnou injekční stříkačku ze skla s pevnou jehlou a pístem (bromobutylová pryž). Pero je jednorázové ruční mechanické injekční zařízení.

Velikosti balení: 1, 2 nebo 6 předplněných per balených v blistru, každé s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Libmyris je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebopředplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavík, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел. : +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel. : +36 18009747

Malta

Pharma. MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B. V.
Tel. : +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

NÁVOD K POUŽITÍ

Libmyris (adalimumab) předplněné pero
40 mg/0,4 ml injekčního roztoku, pro subkutánní podání

Před použitím předplněného pera přípravku Libmyris si pozorně přečtěte tento návod k použití.

Před podáním injekce

Váš lékař Vám před prvním použitím jednorázového předplněného injekčního pera přípravku Libmyris ukáže, jak se používá.

Pokud jste v minulosti používal(a) jiné pero s adalimumabem dostupné na trhu, toto pero funguje jinak než jiná pera. Před aplikací injekce si přečtěte celý tento návod k použití, abyste porozuměl(a) tomu, jak předplněné pero přípravku Libmyris správně používat.

Důležité informace

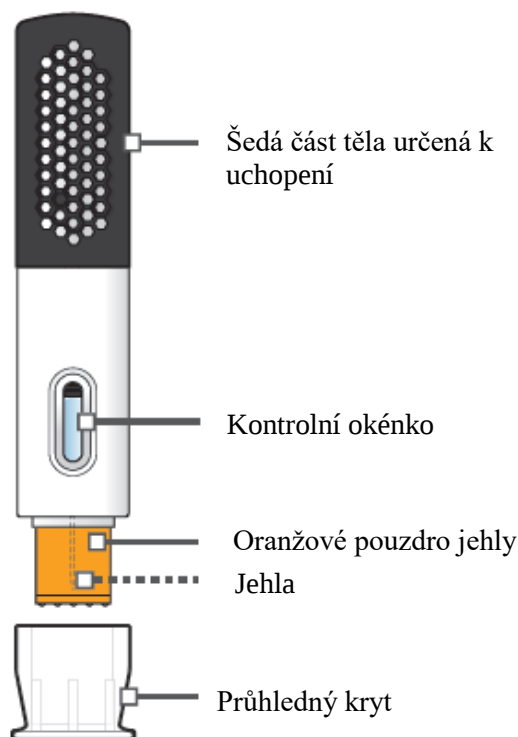
Pero **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže

- je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částičky
- uplynulo datum použitelnosti
- pero bylo ponecháno na přímém slunečním světle
- pero upadlo nebo prasklo

Průhledný kryt odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Jednorázové předplněné pero přípravku Libmyris uchovávejte mimo dosah dětí.

Před použitím jednorázového předplněného pera přípravku Libmyris si přečtěte pokyny na všech stranách.

Předplněné pero přípravku Libmyris

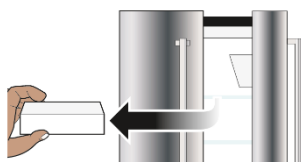


Jak mám jednorázové předplněné pero přípravku Libmyris uchovávat?

Jednorázové předplněné pero přípravku Libmyris uchovávejte v původním obalu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Je-li třeba, například pokud cestujete, můžete předplněné pero přípravku Libmyris uchovávat i při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu maximálně **30 dní**. Další podrobnosti naleznete v části 5 Příbalové informace.

KROK 1: Vyjměte předplněné pero přípravku Libmyris z chladničky a před podáním injekce je ponechte 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C.

Krok 1a: Vyjměte předplněné pero přípravku Libmyris z chladničky (viz obrázek A).



Obrázek A

Krok 1b: Před podáním injekce ponechte předplněné pero přípravku Libmyris 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C (viz obrázek B).



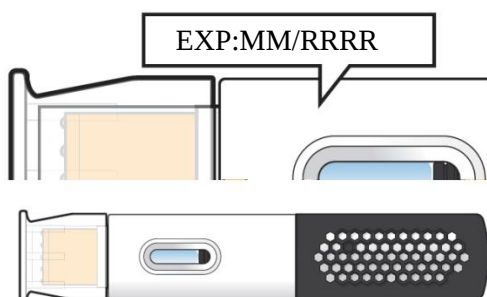
Obrázek B

- **Neodstraňujte** průhledný kryt, dokud předplněné pero přípravku Libmyris nedosáhne teploty 20 °C až 25 °C.
- Předplněné pero přípravku Libmyris **neohřívajte** žádným jiným způsobem. **Neohřívajte** jej například v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud tekutina zmrzla (i když byla rozmrazena).

KROK 2: Zkontrolujte datum použitelnosti, připravte si materiál a umyjte si ruce

Krok 2a: Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněného pera přípravku Libmyris (viz obrázek C).

Nepoužívejte předplněné pero přípravku Libmyris, pokud uplynula doba použitelnosti.

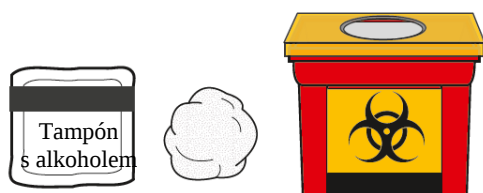


Obrázek C

Krok 2b: Na čistý povrch si připravte následující pomůcky (viz obrázek D):

- 1 předplněné pero přípravku Libmyris a tampón s alkoholem
- 1 vatový tampon nebo gázový polštářek (není součástí balení)

- Nádoba na ostrý odpad odolná proti propíchnutí (není součástí balení). Informace o likvidaci předplněného pera přípravku Libmyris viz krok 9 na konci tohoto návodu k použití.



Obrázek D

Krok 2c: Umyjte a osušte si ruce (viz obrázek E).

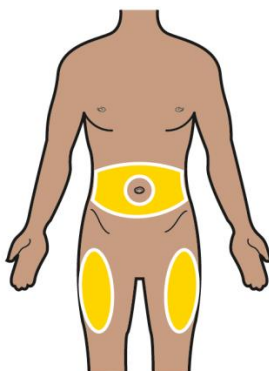


Obrázek E

KROK 3: Vyberte a očistěte si místo pro podání injekce

Krok 3a: Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek F):

- na přední straně stehna nebo
- na břiše nejméně 5 cm od pupku
- nejméně 3 cm od posledního místa vpichu



Obrázek F

Krok 3b: Otřete krouživými pohyby místo vpichu tampónem s alkoholem (viz obrázek G).



Obrázek G

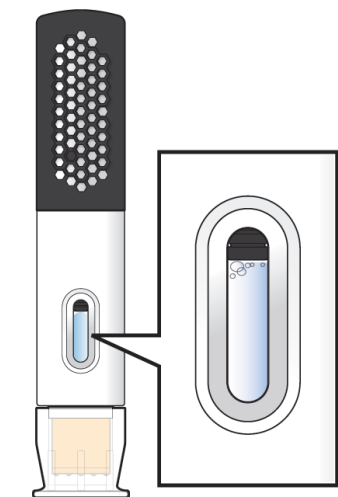
Injekci **nevpichujte** přes oděv

Injekci **nevpichujte** do kůže, která je citlivá, zhmožděná, červená, zatvrdlá, zjizvená, se striemi, ani do ložisek psoriázy

KROK 4: Zkontrolujte lék kontrolním okénkem

Krok 4a: Předplněné pero přípravku Libmyris držte směrem vzhůru za šedou část těla určenou k uchopení. Zkontrolujte vzhled roztoku přes okénko (viz obrázek H).

- Výskyt 1 nebo více bublin v okénku je normální.
- Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý.



Obrázek H

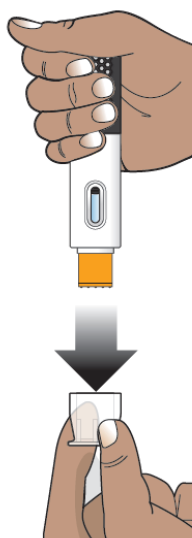
Nepoužívejte předplněné pero přípravku Libmyris, jestliže je roztok zakalený nebo v něm jsou viditelné částice.

Nepoužívejte předplněné pero přípravku Libmyris, jestliže upadlo nebo prasklo.

KROK 5: Sejměte průhledný uzávěr

Krok 5a: Tahem v přímém směru sejměte průhledný kryt (viz obrázek I)

Pokud z jehly unikne pár drobných kapek tekutiny, je to v pořádku.



Obrázek I

Krok 5b: Průhledný kryt vyhod'te.

Nevracejte průhledný kryt zpátky na pero. Mohlo by dojít k poškození jehly. Po sejmutí průhledného krytu je pero připraveno k použití.

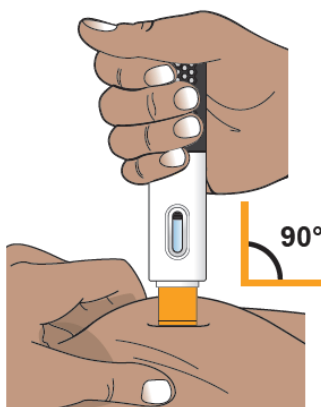
Krok 5c: Otočte předplněné pero přípravku Libmyris tak, aby oranžové pouzdro jehly směřovalo k místu vpichu.

KROK 6: Stiskněte kůži a umístěte předplněné pero přípravku Libmyris nad místo vpichu.

Krok 6a: Druhou rukou stiskněte kůži v místě vpichu tak, aby vznikla vyvýšená plocha, a pevně ji držte.

Krok 6b: Přiložte oranžové pouzdro jehly k místu vpichu pod pravým úhlem (90°) (viz obrázek J).

Pero držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.



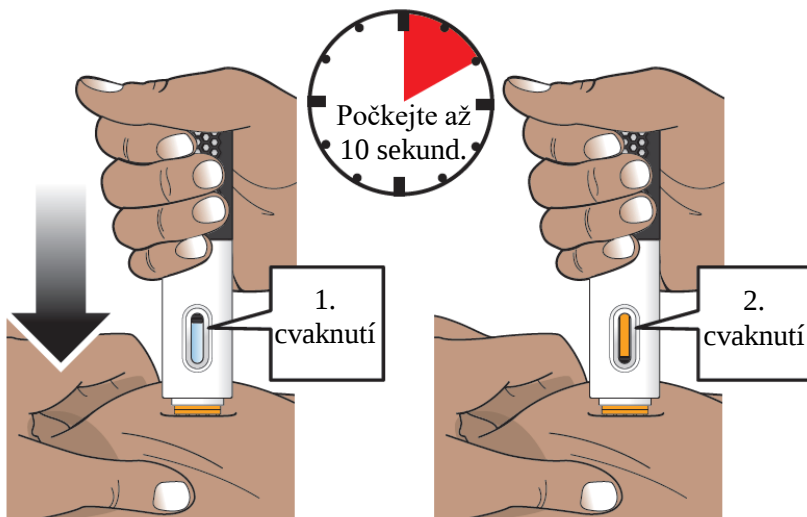
Obrázek J

KROK 7: Aplikujte injekci

Krok 7a: Tlačte pero směrem dolů proti místu vpichu (viz obrázek K).

- První „cvaknutí“ signalizuje zahájení vstřikování (viz obrázek K). Dokončení vstřikování může trvat až 10 sekund po prvním „cvaknutí“.
- Nadále tlačte pero směrem dolů proti místu vpichu.
- Vstřikování je dokončeno, když se oranžový indikátor přestane pohybovat a uslyšíte druhé cvaknutí (viz obrázek L).

Neuvolňujte tlak, kterým působíte na místo vpichu, dokud si nejste jistý(á), že je vstřikování dokončeno.

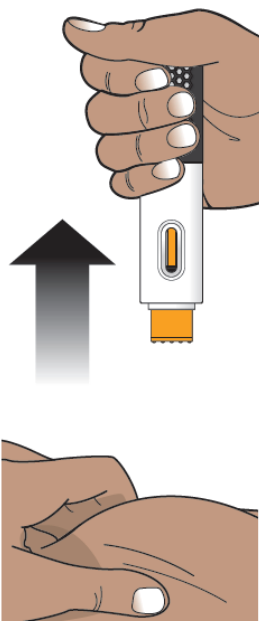


Obrázek K

Obrázek L

KROK 8: Vyjměte předplněné pero přípravku Libmyris z kůže a ošetřete ji

Krok 8a: Po ukončení injekce předplněné pero přípravku Libmyris pomalu nadzvedněte z kůže. Oranžové pouzdro jehly překryje špičku jehly (viz obrázek M).



Obrázek M

Pokud je na místě vpichu více než několik kapek roztoku, požádejte o pomoc svého lékaře.

Krok 8b: Po dokončení injekce přiložte na kůži přes místo vpichu bavlněný tampón nebo gázu.

Netřete místo vpichu.

Mírné krvácení v místě vpichu je normální.

KROK 9: Jak mám použité předplněné pero přípravku Libmyris zlikvidovat?

Krok 9a: Použité jehly, pera a ostré předměty ihned po použití vložte do nádoby na ostré předměty (viz obrázek N).

Nevyhazujte pero do domácího odpadu.

Krok 9b: Průhledné kryty, tampón s alkoholem, bavlněný tampón nebo gázu a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.



Obrázek N

Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti dostupnou nádobu, která je

- vyrobená z odolného plastu
- uzavíratelná pevně přiléhajícím víkem a odolná proti propíchnutí, a ostré předměty z ní nemohou vypadnout
- umístitelná na výšku a stabilní
- odolná proti úniku kapalin a
- správně označená varováním před nebezpečným odpadem uvnitř nádoby

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba postupovat podle místních pokynů pro správný způsob likvidace nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.

Použitou nádobu na ostré předměty nerecyklujte.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce adalimumabum

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Libmyris a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku** vždy při sobě **během léčby a po dobu 4 měsíců po poslední injekce přípravku Libmyris**.
- 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 i 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 Libmyris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat
3. Jak se přípravek Libmyris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Libmyris uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Libmyris a k čemu se používá

Přípravek Libmyris obsahuje léčivou látku adalimumab.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě:

- revmatoidní artritidy
- ložiskové psoriázy
- hidradenitis suppurativa
- Crohnovy choroby
- ulcerózní kolitidy
- neinfekční uveitidy

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

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α snižuje přípravek Libmyris zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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

Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Libmyris pomáhá snižovat počet boláků a nežitů způsobených nemocí a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Libmyris tento zánět snižuje. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat

Nepoužívejte přípravek Libmyris

Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Jestliže máte aktivní tuberkulózu nebo jiné závažné infekce (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Libmyris se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se u Vás objeví alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závratě, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Libmyris 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 postihující jednu část těla (například bérceový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Libmyris na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Libmyris můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují:
 - tuberkulózu
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi
 - závažné infekce v krvi (sepse)

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, pocit únavy nebo problémy se zuby. Váš lékař Vám může říci, abyste po nějakou dobu přípravku Libmyris nepoužíval(a).

- Jestliže žijete v oblastech, ve kterých jsou velmi časté plísňové infekce (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže trpíte opakovanými infekcemi nebo jinými stavy, které zvyšují riziko infekce, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže je Vám více než 65 let, může být u Vás při používání přípravku Libmyris vyšší pravděpodobnost onemocnění nějakou infekcí. Vy i Váš lékař byste během léčby přípravkem Libmyris měli věnovat zvláštní pozornost známkám infekce. Je důležité informovat svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky infekce, například horečka, pokud jste se poranil(a), máte pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře v případě, že jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Libmyris nepoužívejte.
 - Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Libmyris Váš lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**.
 - Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, a to i v případě, že jste dostával(a) nebo dostáváte léky na prevenci tuberkulózy.
 - Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například kašel, který neustupuje, úbytek na hmotnosti, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Hepatitida 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, řekněte to svému lékaři.
 - Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli HBV, způsobovat opětovnou aktivaci viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologické zákroky

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

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Libmyris. 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

- Během léčby přípravkem Libmyris nesmíte dostat určité očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik 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 Libmyris.
 - Pokud jste přípravek Libmyris používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku Libmyris v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Libmyris v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Libmyris, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho 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 vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Libmyris.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF 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 (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Libmyris, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně přípravku Libmyris.
 - U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

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

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Libmyris používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Libmyris

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

Přípravek Libmyris nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují následující léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Libmyris lze užívat společně s:

- methotrexátem
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata)
- steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Libmyris.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Libmyris 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 Libmyris lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Libmyris během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Libmyris. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Libmyris obsahuje sodík a polysorbát 80

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Libmyris používá

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

Doporučené dávky přípravku Libmyris u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Libmyris, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	U revmatoidní artritidy se při léčbě přípravkem Libmyris pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se přípravek Libmyris samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu přípravku Libmyris nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat přípravek Libmyris 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje jedním týdnem po první dávce.	Jestliže je Vaše odpověď nedostatečná, lékař může zvýšit dávkuna 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg ve dni 1 nebo jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později.	Jestliže je Vaše odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nedostatečná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
---	---	---

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže je vyžadována rychlejší odpověď, lékař může předepsat první dávku 160 mg (dvě injekce 80 mg ve dni 1 nebo jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovanou 80 mg (jedna injekce 80 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	Předplněná injekční stříkačka přípravku Libmyris 80 mg by se neměla používat u dětí nebo dospívajících s Crohnovou chorobou a tělesnou hmotností nižší než 40 kg, protože není možné podávat dávky nižší než 80 mg.	

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

	Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna injekce 80 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna injekce 80 mg) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny počínaje jedním týdnem po první dávce.	Během používání přípravku Libmyris je možno pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků, které ovlivňují imunitní systém. Přípravek Libmyris se rovněž může podávat samotný.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Libmyris je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k injekční aplikaci přípravku Libmyris jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Libmyris, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Libmyris častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a oznamte jim, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Libmyris

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Libmyris

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Libmyris přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Libmyris používat, příznaky onemocnění se Vám mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Libmyris.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin
- 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 být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při používání adalimumabu:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- reakce v místě injekčního vpichu (včetně bolesti, otoku, zarudnutí nebo svědění)
- infekce dýchacích cest (včetně nachlazení, rýmy, infekce vedlejších nosních dutin, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest svalů a kloubů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- záněty močových cest
- plísňové infekce
- záněty kloubů
- nezhoubné nádory
- rakovina kůže
- alergické reakce (včetně sezónní alergie)
- dehydratace
- změny nálad (včetně deprese)
- úzkost
- obtížné usínání
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)

- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrat' nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- zkrácení dechu
- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- horečka
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin
- poruchy hojení

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním)
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- tremor (třes)
- neuropatie (poškození nervů)
- mozková mrtvice
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad

- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnickové kameny
- ztukovění jater
- noční pocení
- zjizvení
- neobvyklé poškození svalů
- systémový lupus erythematoses (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 záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla)
- zástava srdečních stahů
- plicní fibróza (zjizvení plic)
- perforace (protržení) střeva
- hepatitida (zánět jater)
- reaktivace hepatitidy B
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla)
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži)
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematoses)
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži
- selhání jater
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí)
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet červených krvinek
- zvýšení hladiny tuků v krvi
- zvýšení hladiny jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi

- nízké hodnoty vápníku v krvi
- nízké hodnoty fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru
- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátek v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmyris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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 Libmyris při teplotě od 20 °C do 25 °C po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je chráněna před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při teplotě od 20 °C do 25 °C, stříkačka **musí být použita během těchto 30 dní nebo zlikvidována**, a to i v situaci, kdy je vrácena zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste stříkačku poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba ji znehodnotit.

Nepoužívejte tento lék, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm vločky či částičky.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Libmyris obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Jak přípravek Libmyris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmyris 80 mg injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce s ochranným krytem jehly je dodáván jako sterilní roztok 80 mg adalimumabu, rozpuštěného v 0,8 ml roztoku.

Přípravek Libmyris injekční roztok vpředplněné injekční stříkačce je skleněná injekční stříkačka, která obsahuje roztok adalimumabu.

Každé balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku balenou v blistru a 1 tampón napuštěný alkoholem.

Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce

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

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел. : +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel. : +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma. MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B. V.
Tel. : +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

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

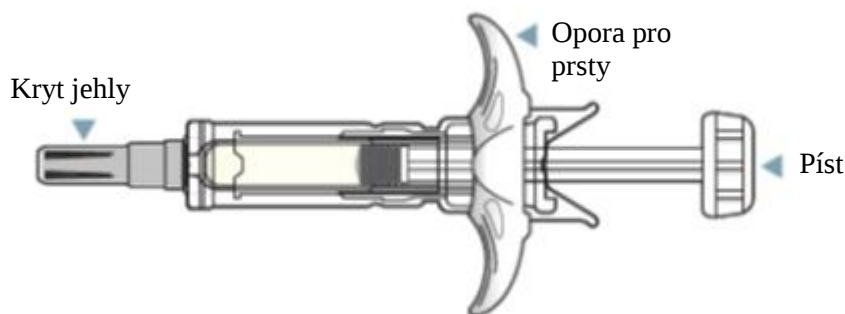
7. Návod k použití

NÁVOD K POUŽITÍ

Libmyris (adalimumabum) předplněná injekční stříkačka
80 mg/0,8 ml injekčního roztoku, pro subkutánní podání

Před použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris si pozorně přečtěte tento návod k použití.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Libmyris



Důležité informace, které musíte vědět před použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

Důležité informace:

- Pouze pro subkutánní injekci
- Injekční stříkačku **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže
 - je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částičky,
 - uplynulo datum použitelnosti,
 - byl roztok zmrazen nebo ponechán na přímém slunečním světle,
 - předplněná injekční stříkačka upadla nebo praskla.
- Kryt jehly odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Uchovávejte přípravek Libmyris mimo dosah dětí.
- Jak uchovávat jednorázovou předplněnou injekční stříkačku Libmyris, viz bod 5 příbalové informace.

Před podáním injekce:

Váš lékař by Vám měl před prvním použitím jednorázové předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris ukázat, jak se používá.

Používání aktuální injekční stříkačky s adalimumabem:

I když jste v minulosti používal(a) jiné injekční stříkačky s adalimumabem dostupné na trhu, než se pokusíte o aplikaci injekce, přečtěte si prosím celý návod, abyste porozuměl(a) tomu, jak tento prostředek správně používat.

Máte otázky ohledně používání předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris?

Máte-li jakékoli dotazy, zeptejte se svého lékaře.

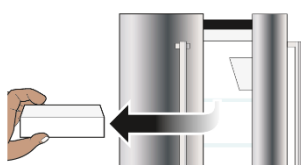
Příprava na použití předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

KROK 1: Vyjměte injekční stříkačku z chladničky a nechte ji během 15–30 minut zahřát na 20 °C až 25 °C.

1.1 Vyjměte přípravek Libmyris z chladničky (viz obrázek A).

1.2 Před podáním injekce ponechte přípravek Libmyris 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C (viz obrázek B).

- **Neodstraňujte** šedý kryt jehly, dokud přípravek Libmyris nedosáhne teploty 20 °C až 25 °C.
- Přípravek Libmyris **neohřívajte** žádným jiným způsobem. **Neohřívajte** jej například v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud tekutina zmrzla (i když byla rozmrazena).



Obrázek A



Obrázek B

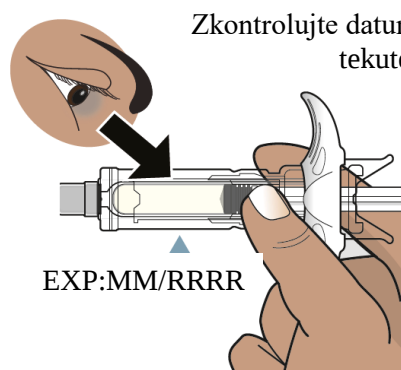
KROK 2: Zkontrolujte datum použitelnosti a stav tekutého léku.

2.1 Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněné injekční stříkačky (viz obrázek C).

- předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, jestliže datum použitelnosti již uplynulo.

2.2 Zkontrolujte, zda je tekutý lék v injekční stříkačce čirý a bezbarvý (obrázek C).

- Injekční stříkačku **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částičky

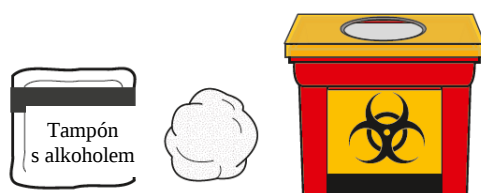


Obrázek C

KROK 3: Připravte si materiál a umyjte si ruce

3.1 Na čistý povrch si připravte následující pomůcky (viz obrázek D):

- 1 předplněnou injekční stříkačku na jedno použití a tampón s alkoholem.
- 1 vatový tampon nebo gázový polštářek (není součástí balení).
- Nádoba na ostrý odpad odolná proti propíchnutí (není součástí balení). Viz krok 9.



Obrázek D

3. 2 Umyjte a osušte si ruce (viz obrázek E).



Obrázek E

Aplikace předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

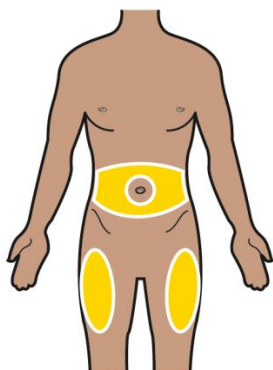
KROK 4: Vyberte a očistěte si místo pro podání injekce

4.1 Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek F):

- na přední straně stehna nebo
- na břiše nejméně 5 cm od pupku
- jiné než při poslední injekci (nejméně 3 cm od posledního místa vpichu).

4.2 Otřete krouživými pohyby místo vpichu tampónem s alkoholem (viz obrázek G).

- Injekci nevpičujte přes oděv.
- Injekci nevpičujte do kůže, která je citlivá, zhmožděná, červená, zatvrdlá, zjizvená, se striemi, ani do míst s psoriázou.



Obrázek F



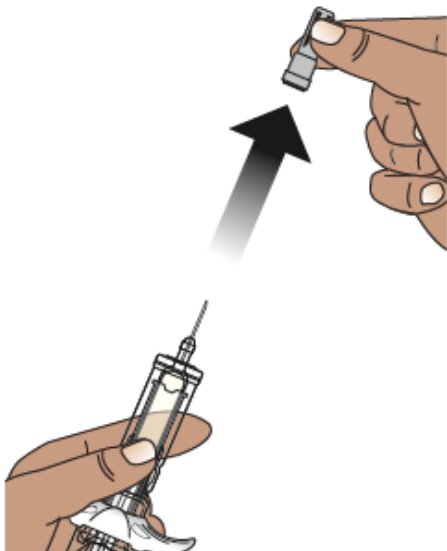
Obrázek G

KROK 5: Sejměte kryt jehly

5.1 předplněnou injekční stříkačku držte v jedné ruce (viz obrázek H).

5.2 Opatrně sejměte kryt jehly rovněž pomocí jedné ruky (viz obrázek H).

- Kryt jehly zlikvidujte.
- Nenasazujte jej znovu.
- Dávejte pozor, abyste se nedotkl(a) jehly ani se nedotkl(a) jehlou žádného povrchu.
- Držte předplněnou injekční stříkačku s jehlou směřující nahoru. V předplněné injekční stříkačce můžete vidět vzduch. Pomalu zatlačte na píst, abyste vytlačili vzduch přes jehlu.
- Je normální, že se na konci jehly objeví kapka tekutiny.



Obrázek H

KROK 6: Uchopte injekční stříkačku a stiskněte kůži

6.1 Držte předplněnou injekční stříkačku za její tělo v jedné ruce mezi palcem a ukazovákem, jako byste držel(a) pero (viz obrázek I). Nikdy nevytahujte píst zpět.

6.2 Druhou rukou jemně stiskněte oblast očištěné kůže v místě vpichu (břícho nebo stehno) (viz obrázek J) a pevně ji držte.



Obrázek I



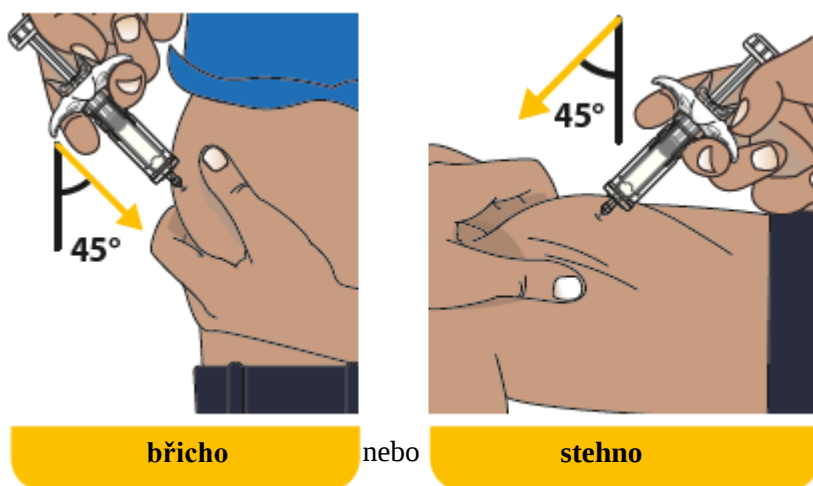
Obrázek J

KROK 7: Injikujte lék

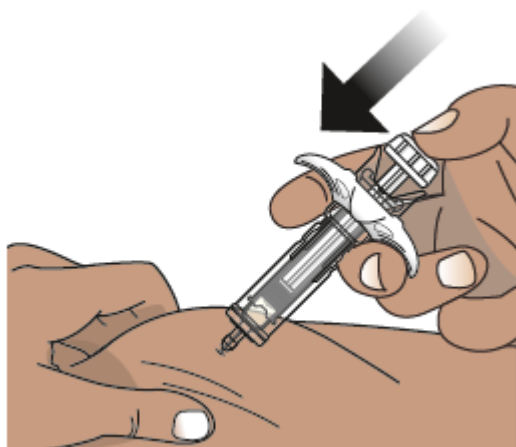
7.1 Zaveďte jehlu do stisknuté kůže jedním rychlým, krátkým pohybem pod úhlem asi 45 stupňů (viz obrázek K).

- Po zavedení jehly pusťte kůži, kterou držíte.

7.2 Pomalu stlačte píst zcela dolů, dokud není veškerá tekutina podána a předplněná injekční stříkačka není prázdná (viz obrázek L).



Obrázek K



Obrázek L

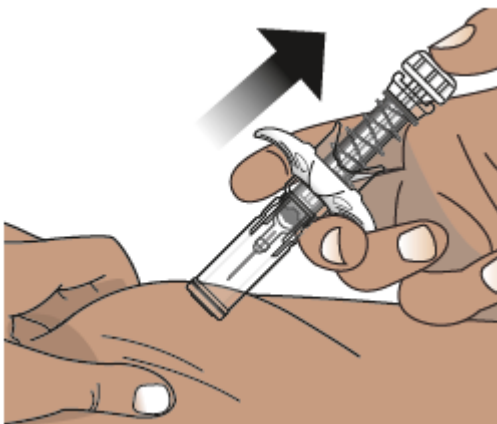
KROK 8: Nechte předplněnou injekční stříkačku vytáhnout jehlu z kůže

8.1 Pomalu zvedněte prst z pístu. Píst se bude pohybovat vzhůru spolu s prstem a vytáhne jehlu z místa vpichu do krytu jehly (viz obrázek M).

- Jehla se nevytáhne, dokud nebude podána veškerá tekutina. Promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si myslíte, že jste si nepodal(a) celou dávku.
- Po zatažení jehly kolem pístu obvykle uvidíte pružinu.

8.2 Po dokončení injekce přiložte na kůži přes místo vpichu bavlněný tampón nebo gázu.

- **Netřete** místo vpichu.
- Mírné krvácení v místě vpichu je normální.



Obrázek M

Likvidace předplněné injekční stříkačky přípravku Libmyris

KROK 9: Použitou injekční stříkačku vyhod'te do nádoby na ostré předměty

9.1 Použité jehly, injekční stříkačky a ostré předměty ihned po použití vložte do nádoby na ostré předměty (viz obrázek N).

- Jednotlivé jehly a injekční stříkačky **nevyhazujte** do domácího odpadu.

9.2 Kryt jehly, tampón s alkoholem, bavlněný tampón nebo gázu a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.



Obrázek N

Další informace o likvidaci

- Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti dostupnou nádobu, která je
 - vyrobena z odolného plastu
 - uzavíratelná pevně přiléhajícím víkem a odolná proti propíchnutí, a ostré předměty z ní nemohou vypadnout
 - umístitelná na výšku a stabilní
 - odolná proti úniku kapalin a
 - správně označená varováním před nebezpečným odpadem uvnitř nádoby

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba postupovat podle místních pokynů pro správný způsob likvidace nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu. **Použitou nádobu na ostré předměty** nerecyklujte.

Máte-li jakékoli otázky, požádejte o pomoc svého lékaře.

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru adalimumabum

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

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Váš lékař Vám rovněž vydá **informační kartičku**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, se kterými musíte být seznámen(a) před zahájením léčby přípravkem Libmyris a během léčby tímto lékem. Mějte tuto **informační kartičku** vždy při sobě **během léčby a 4 měsíce po poslední injekci přípravku Libmyris**.
- 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 i 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 Libmyris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat
3. Jak se přípravek Libmyris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Libmyris uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Libmyris a k čemu se používá

Přípravek Libmyris obsahuje léčivou látku adalimumab.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě:

- revmatoidní artritidy
- ložiskové psoriázy
- hidradenitis suppurativa
- Crohnovy choroby
- ulcerózní kolitidy
- neinfekční uveitidy

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

Cíl pro adalimumab je bílkovina označená jako tumor nekrotizující faktor (TNF α), která působí v imunitním (obránném) systému a je přítomna ve zvýšených hladinách při zánětlivých onemocněních uvedených výše. Navázáním na TNF α snižuje přípravek Libmyris zánětlivý proces u těchto onemocnění.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je zánětlivé onemocnění kloubů.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké revmatoidní artritidy u dospělých. Zpočátku můžete užívat jiné choroby modifikující léky, jako je methotrexát. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

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

Přípravek Libmyris může zpomalit poškození kloubů způsobené zánětlivým onemocněním a může zlepšit rozsah jejich pohybu.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek Libmyris používat společně s methotrexátem nebo bez něho.

Ložisková psoriáza

Ložisková psoriáza je kožní onemocnění, které se projevuje ohraničenými, zarudlými, vyvýšenými ložisky, krytými stříbřitě lesklými šupinami. Ložisková psoriáza může postihovat také nehty, může způsobit jejich ztlustění, drolení a odlučování od nehtového lůžka, což může být bolestivé.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (někdy nazývaná acne inversa) je chronické a často bolestivé zánětlivé kožní onemocnění. Příznaky mohou zahrnovat citlivé uzly (boláky) a abscesy (nežity), které mohou obsahovat hnis. Nejčastěji postihuje specifické části kůže, jako např. pod prsy, podpaždí, vnitřní část stehen, třísla a hýždě. Na postižených částech se také mohou objevovat jizvy.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospělých a
- středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa u dospívajících od 12 do 17 let.

Přípravek Libmyris pomáhá snižovat počet boláků a nežitů způsobených nemocí a bolest, která je s tímto onemocněním často spojena. Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zánětlivé onemocnění trávicího traktu.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dospělých a
- středně těžké až těžké Crohnovy choroby u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých a
- středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících od 6 do 17 let.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

Neinfekční uveitida

Neinfekční uveitida je zánětlivé onemocnění postihující některé části oka.

Přípravek Libmyris se používá k léčbě

- dospělých s neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím zadní část oka
- dětí od 2 let s chronickou neinfekční uveitidou se zánětem postihujícím přední část oka.

Tento zánět může vést ke zhoršení zraku a/nebo výskytu plovoucích zákalů v oku (černé tečky nebo chomáčkovitě čáry pohybující se v zorném poli). Přípravek Libmyris tento zánět snižuje.

Mohou Vám být nejprve podávány jiné léky. Pokud u Vás tato léčba nevyvolá uspokojivou odpověď, dostanete přípravek Libmyris.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Libmyris používat

Nepoužívejte přípravek Libmyris

- Jestliže jste alergický(á) na adalimumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní tuberkulózu nebo jiné závažné infekce (viz „Upozornění a opatření“). Je důležité, abyste lékaře informoval(a), pokud se u Vás vyskytují příznaky infekce, například 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 Libmyris se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Alergické reakce

- Jestliže se u Vás objeví alergické reakce s příznaky, jako je pocit tíhy na hrudi, dýchavičnost, závrať, otoky nebo vyrážka, nepodávejte si další injekci přípravku Libmyris 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 postihující jednu část těla (například bércový vřed), obraťte se před zahájením léčby přípravkem Libmyris na svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), kontaktujte svého lékaře.
- Při léčbě přípravkem Libmyris můžete být náchylnější k infekcím. Riziko může stoupat, pokud máte problémy s plícemi. Tyto infekce mohou být závažné a zahrnují:
 - tuberkulózu
 - infekce způsobené viry, plísněmi, parazity nebo bakteriemi
 - závažné infekce v krvi (sepse)

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, pocit únavy

nebo problémy se zuby. Váš lékař Vám může říci, abyste po nějakou dobu přípravek Libmyris nepoužíval(a).

- Jestliže žijete v oblastech, ve kterých jsou velmi časté plísňové infekce (například histoplasmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza), nebo pokud do takových oblastí cestujete, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže trpíte opakovanými infekcemi nebo jinými stavy, které zvyšují riziko infekce, oznamte to svému lékaři.
- Jestliže je Vám více než 65 let, může být u Vás při používání přípravku Libmyris vyšší pravděpodobnost onemocnění nějakou infekcí. Vy i Váš lékař byste během léčby přípravkem Libmyris měli věnovat zvláštní pozornost známkám infekce. Je důležité informovat svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky infekce, například horečka, pokud jste se poranil(a), máte pocit únavy nebo problémy se zuby.

Tuberkulóza

- Je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře v případě, že jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v těsném kontaktu s někým, kdo měl tuberkulózu. Jestliže máte aktivní tuberkulózu, přípravek Libmyris nepoužívejte.
 - Protože u pacientů léčených adalimumabem byly hlášeny případy tuberkulózy, před zahájením léčby přípravkem Libmyris Váš lékař vyšetří, zda se příznaky tohoto onemocnění u Vás nevyskytly. To znamená, že u Vás podrobně zhodnotí dříve prodělaná onemocnění a provede potřebná kontrolní vyšetření (například rentgen hrudníku a tuberkulinový test). Provedení těchto vyšetření a jejich výsledky zaznamená do Vaší **informační kartičky**.
 - Tuberkulóza se může vyvinout během léčby, a to i v případě, že jste dostával(a) nebo dostáváte léky na prevenci tuberkulózy.
 - Pokud se u Vás objeví příznaky tuberkulózy (například kašel, který neustupuje, úbytek na hmotnosti, ztráta energie, mírná horečka), nebo se během léčby i po léčbě objeví jiná infekce, sdělte to ihned svému lékaři.

Hepatitida 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, řekněte to svému lékaři.
 - Váš lékař Vás na infekci HBV vyšetří. Adalimumab může u lidí, kteří jsou nositeli HBV, způsobovat opětovnou aktivaci viru.
 - V některých ojedinělých případech, zvláště pokud berete jiné léky k potlačení imunitního systému, může být reaktivace viru HBV život ohrožující.

Operace nebo stomatologické zákroky

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

Demyelinizační onemocnění

- Jestliže máte demyelinizační onemocnění (onemocnění, které postihuje ochrannou vrstvu nervů, jako je roztroušená skleróza), lékař určí, zda můžete být léčen(a) přípravkem Libmyris. 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

- Během léčby přípravkem Libmyris nesmíte dostat určité očkovací látky, které by mohly vyvolat vznik 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 Libmyris.
 - Pokud jste přípravek Libmyris používala během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím po dobu přibližně pěti měsíců poté, co jste dostala poslední dávku přípravku Libmyris v průběhu těhotenství. Je důležité, abyste oznámila lékaři Vašeho dítěte a jiným zdravotnickým pracovníkům, že Vám byl přípravek Libmyris v těhotenství podáván, aby se na základě této informace mohli rozhodnout, kdy je vhodné Vaše dítě očkovat.

Srdeční selhání

- Pokud se u Vás vyskytuje mírné srdeční selhávání a jste léčen(a) přípravkem Libmyris, musí být lékařem pečlivě sledován stav Vašeho 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 vyskytnou nové nebo se zhorší již stávající známky srdečního selhávání (např. dýchavičnost nebo otoky dolních končetin), musíte ihned kontaktovat svého lékaře. Váš lékař rozhodne, zda máte používat přípravek Libmyris.

Horečka, modřiny, krvácení nebo bledost

- U některých pacientů nemusí tělo vytvářet dostatek krvinek, které bojují s infekcemi nebo pomáhají zastavit krvácení. Váš lékař se může rozhodnout ukončit léčbu. Jestliže máte horečku, která neodeznívá, modřiny nebo snadno krvácíte, případně jste velmi bledý(á), ihned se spojte s lékařem.

Rakovina

- U dětských i dospělých pacientů léčených adalimumabem nebo jinými blokátory TNF 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 (rakovina postihující krev a kostní dřeň).
 - Jestliže používáte přípravek Libmyris, riziko onemocnění lymfomem, leukémií nebo jiným druhem rakoviny může vzrůst. Ve vzácných případech byl u pacientů používajících adalimumab pozorován neobvyklý a závažný typ lymfomu. Někteří z těchto pacientů byli také léčeni azathioprinem nebo 6-merkaptopurinem.
 - Oznamte lékaři, pokud užíváte azathioprin nebo 6-merkaptopurin současně přípravku Libmyris.
 - U pacientů léčených adalimumabem byly pozorovány případy kožní rakoviny nemelanomového typu.
 - Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud stávající kožní léze změní vzhled, sdělte to lékaři.
- U pacientů se specifickým typem plicního onemocnění zvaným chronická obstrukční choroba plicní (CHOPN), kteří byli léčeni jiným TNF blokátorem, byly hlášeny i případy jiných druhů rakoviny, nežli jsou lymfomy. Jestliže trpíte CHOPN nebo hodně kouříte, měl(a) byste si se svým lékařem promluvit, je-li pro Vás léčba blokátorem TNF vhodná.

Autoimunitní onemocnění

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

Děti a dospívající

- Očkování: pokud je to možné, mělo by být Vaše dítě očkováno ještě předtím, než začne přípravek Libmyris používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Libmyris

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

Přípravek Libmyris nesmíte z důvodu zvýšeného rizika závažné infekce používat s léky, které obsahují následující léčivé látky:

- anakinra
- abatacept.

Přípravek Libmyris lze užívat společně s:

- methotrexátem
- některými chorobu modifikujícími antirevmatiky (například sulfasalazin, hydroxychlorochin, leflunomid a injekční přípravky s obsahem solí zlata)
- steroidy nebo léky proti bolesti, a to i s nesteroidními antirevmatiky (NSAID).

Máte-li nějaké dotazy, zeptejte se prosím svého lékaře.

Těhotenství a kojení

- Máte zvážit použití vhodné antikoncepce k prevenci těhotenství a pokračovat v jejím užívání po dobu nejméně pěti měsíců po posledním podání přípravku Libmyris.
- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře o doporučení týkající se užívání tohoto přípravku.
- Přípravek Libmyris má být používán 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 Libmyris lze podávat během kojení.
- Jestliže jste používala přípravek Libmyris během těhotenství, může být Vaše dítě náchylnější k infekcím.
- Je důležité, abyste informovala dětského lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky před očkováním Vašeho dítěte, že jste během těhotenství používala přípravek Libmyris. Více informací týkajících se očkování najdete v části „Upozornění a opatření“.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Libmyris obsahuje sodík a polysorbát 80

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v 1 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Libmyris používá

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

Doporučené dávky přípravku Libmyris u každého schváleného použití jsou uvedeny v následující tabulce. Lékař Vám může předepsat jinou sílu přípravku Libmyris, pokud potřebujete jinou dávku.

Revmatoidní artritida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	40 mg jednou za dva týdny	U revmatoidní artritidyse při léčbě přípravkem Libmyris pokračuje v podávání methotrexátu. Pokud Váš lékař určí, že je pro Vás methotrexát nevhodný, podává se se přípravek Libmyris samostatně. Jestliže máte revmatoidní artritidu a spolu přípravku Libmyris nedostáváte methotrexát, může lékař rozhodnout, že budete dostávat přípravek Libmyris 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Ložisková psoriáza		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Jestliže je Vaše odpověď nedostatečná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.

Hidradenitis suppurativa		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě injekce po 80 mg v jeden den nebo jedna injekce 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. Po dalších dvou týdnech pokračujte dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny, jak Vám předepsal lékař.	Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.
Dospívající od 12 do 17 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg jedna 80 mg injekce) následovaná dávkou 40 mg každý druhý týden o jeden týden později.	Jestliže je Vaše odpověď na léčbu přípravkem Libmyris 40 mg jednou za dva týdny nedostatečná, lékař může zvýšit dávku na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. Doporučuje se postižená místa denně omývat antiseptickým přípravkem.

Crohnova choroba		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Děti, dospívající a dospělí od 6 let s hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce) následovaná o dva týdny později dávkou 40 mg. Jestliže se vyžaduje rychlejší reakce na léčbu, lékař může předepsat první dávku 160 mg (dvě injekce 80 mg v jeden den nebo jedna 80 mg denně po dva po sobě jdoucí dny) následovanou dávkou 80 mg (jedna 80mg injekce) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávku zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 do 17 let s hmotností do 40 kg	Přípravek Libmyris 80 mg předplněné pero se nemá používat u dětí a dospívajících s Crohnovou chorobou a tělesnou hmotností menší než 40 kg, protože není možné podat dávku nižší než 80 mg.	

Ulcerózní kolitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna 80 mg injekce denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Váš lékař může dávky zvýšit na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností do 40 kg	První dávka 80 mg (jedna 80 mg injekce) následovaná dávkou 40 mg (jedna injekce 40 mg) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 40 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.
Děti a dospívající od 6 let s tělesnou hmotností 40 kg nebo vyšší	První dávka 160 mg (dvě injekce 80 mg v jednom dni nebo jedna injekce 80 mg denně ve dvou po sobě jdoucích dnech) následovaná dávkou 80 mg (jedna 80 mg injekce) o dva týdny později. Poté se podává obvyklá dávka 80 mg jednou za dva týdny.	Měl(a) byste nadále používat adalimumab v obvyklé dávce, a to i po dosažení věku 18 let.

Neinfekční uveitida		
Věk nebo tělesná hmotnost	Kolik používat a jak často?	Poznámky
Dospělí	První dávka 80 mg (jedna 80mg injekce) následovaná dávkou 40 mg jednou za dva týdny, počínaje jedním týdnem po první dávce.	Během používání přípravku Libmyris je možno pokračovat v podávání kortikosteroidů nebo jiných léků, které ovlivňují imunitní systém. Přípravek Libmyris se rovněž může podávat samotný.
Děti a dospívající od 2 let s tělesnou hmotností 30 kg nebo vyšší	40 mg jednou za dva týdny	Váš lékař může předepsat úvodní dávku 80 mg, která bude podána jeden týden před zahájením obvyklého dávkování 40 mg jednou za dva týdny. Přípravek Libmyris je doporučen pro použití v kombinaci s methotrexátem.

Způsob a cesta podání

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

Podrobné pokyny k injikování přípravku Libmyris jsou uvedeny v bodě 7 „Návod k použití“.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Libmyris, než jste měl(a)

Pokud jste si náhodně aplikoval(a) přípravek Libmyris častěji, než Vám bylo předepsáno, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka a oznamte jim, že jste použil(a) větší množství léku. Vždy si s sebou vezměte vnější obal léku, a to i když je prázdný.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Libmyris

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Libmyris

Rozhodnutí o tom, zda používání přípravku Libmyris přerušit, musíte konzultovat se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Libmyris používat, příznaky onemocnění se Vám mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina nežádoucích účinků je mírné nebo střední závažnosti. Některé však mohou být závažné a vyžadují léčbu. Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i do 4 měsíců po poslední dávce přípravku Libmyris.

Ihned oznamte svému lékaři, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- silná vyrážka, kopřivka nebo jiné známky alergické reakce
- otok obličeje, rukou, nohou
- obtíže s dechem či polykáním
- zadýchávání při tělesné činnosti nebo v poloze vleže, nebo otoky nohou

Oznamte svému lékaři co nejdříve, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících účinků

- známky infekce, jako jsou horečka, pocit nemoci, zranění, problémy se zuby, pálení při močení
- pocit slabosti nebo únavy
- kašel
- brnění
- snížená citlivost
- dvojité vidění
- slabost horních nebo dolních končetin
- 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 být známkami níže uvedeného seznamu nežádoucích účinků, které byly popsány při používání 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, zápalu plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha
- pocit na zvracení a zvracení
- vyrážka
- bolest svalů a kloubů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- závažné infekce (včetně otravy krve a chřipky)
- střevní infekce (včetně gastroenteritidy)
- kožní infekce (včetně celulitidy a pásového oparu)
- ušní infekce
- infekce v ústech (včetně zubních infekcí a oparu na rtu)
- infekce pohlavních orgánů
- záněty močových cest
- plísňové infekce
- záněty kloubů
- nezhoubné nádory
- rakovina kůže
- alergické reakce (včetně sezónní alergie)
- dehydratace
- změny nálad (včetně deprese)
- úzkost
- obtížné usínání
- poruchy pocitového vnímání, jako je brnění, svědění nebo znecitlivění
- migréna
- útlak nervových kořenů (včetně bolesti v bedrech a bolesti dolních končetin)
- poruchy zraku
- oční záněty
- záněty očního víčka a otoky oka
- vertigo (závrať nebo točení hlavy)
- pocity rychlého bušení srdce
- vysoký krevní tlak
- návaly horka
- krevní podlitiny (nahromadění krve mimo cévy)
- kašel
- astma
- zkrácení dechu

- krvácení ze zažívacího ústrojí
- zažívací obtíže (poruchy trávení, nadýmání, pálení žáhy)
- refluxní choroba jícnu
- sicca syndrom (včetně suchých očí a suchosti v ústech)
- svědění
- svědivá vyrážka
- tvorba modřin
- záněty kůže (jako je ekzém)
- lámavost nehtů na prstech rukou a nohou
- zvýšené pocení
- vypadávání vlasů
- nový vznik nebo zhoršení psoriázy (lupénky)
- svalové křeče
- krev v moči
- onemocnění ledvin
- bolest na hrudi
- edém (otok)
- horečka
- snížení počtu krevních destiček, což zvyšuje riziko krvácení nebo tvorby modřin
- poruchy hojení

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- oportunní infekce (které zahrnují tuberkulózu a jiné infekce, které se objevují, když je snížena odolnost vůči onemocněním)
- neurologické infekce (včetně virové meningitidy)
- záněty oka
- bakteriální infekce
- divertikulitida (zánětlivé onemocnění spojené s infekcí tlustého střeva)
- rakovina
- rakovina postihující mízní systém
- melanom
- poruchy imunitního systému, které mohou postihovat plíce, kůži a lymfatické uzliny (nejčastěji se projevující jako sarkoidóza)
- vaskulitida (zánět krevních cév)
- tremor (třes)
- neuropatie (poškození nervů)
- mozková mrtvice
- ztráta sluchu, ušní šelest
- pocity nepravidelného bušení srdce, jako je vynechání tepu
- srdeční obtíže, které mohou způsobovat zkrácení dechu nebo otékání kotníků
- srdeční příhoda (infarkt)
- výduť ve stěně velkých tepen, zánět žilních městků, blokáda krevních cév
- plicní onemocnění způsobující zkrácení dechu (včetně zánětu)
- plicní embolie (uzávěr plicní tepny)
- pleurální výpotek (neobvyklé nahromadění tekutiny v prostoru pohrudnice)
- zánět slinivky břišní, způsobující závažné bolesti břicha a zad
- potíže s polykáním
- edém obličeje (otok obličeje)
- zánět žlučníku, žlučnické kameny
- ztukovění jater
- noční pocení
- zjizvení
- neobvyklé poškození svalů

- systémový lupus erythematosus (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 záněty očního nervu a Guillain-Barré syndrom, který může způsobit svalovou slabost, abnormální pocity, brnění v pažích a horní části těla)
- zástava srdečních stahů
- plicní fibróza (zjizvení plic)
- perforace (protržení) střeva
- hepatitida (zánět jater)
- reaktivace hepatitidy B
- autoimunní hepatitida (zánět jater způsobený imunitním systémem vlastního těla)
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži)
- Stevensův-Johnsonův syndrom (časné příznaky zahrnují únavu, horečku, bolest hlavy a vyrážku)
- edém obličeje (otok obličeje) spojený s alergickými reakcemi
- erythema multiforme (zánětlivá kožní vyrážka)
- lupus-like syndrom (onemocnění s příznaky podobnými lupus erythematosus)
- angioedém (lokalizovaný otok kůže)
- lichenoidní kožní reakce (svědivá načervenalá až purpurově zbarvená vyrážka)

Není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- hepatosplenický T-buněčný lymfom (vzácný druh rakoviny krve, který je obvykle smrtelný)
- karcinom z Merkelových buněk (typ kožního karcinomu)
- Kaposiho sarkom, vzácné nádorové onemocnění související s infekcí vyvolanou lidským herpesvirem typu 8. Kaposiho sarkom se nejčastěji vyskytuje ve formě fialových skvrn na kůži
- selhání jater
- zhoršení onemocnění nazývané dermatomyozitida (pozorovatelné jako kožní vyrážka doprovázená svalovou slabostí)
- zvýšení tělesné hmotnosti (u většiny pacientů byl přírůstek hmotnosti malý)

Některé nežádoucí účinky pozorované u adalimumabu mohou probíhat bez příznaků a mohou být objeveny pouze s pomocí krevních testů. Tyto nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízký počet bílých krvinek
- nízký počet červených krvinek
- zvýšená hladina tuků v krvi
- zvýšená hladina jaterních enzymů

Časté (mohou postihnout nejvýše 1 z 10 osob)

- vysoký počet bílých krvinek
- nízký počet krevních destiček
- zvýšení kyseliny močové v krvi
- neobvyklé hodnoty sodíku v krvi
- nízké hodnoty vápníku v krvi
- nízké hodnoty fosforu v krvi
- vysoké hladiny krevního cukru

- vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy v krvi
- přítomnost autoprotilátů v krvi
- nízká hladina draslíku v krvi

Méně časté (mohou postihnout nejvýše 1 ze 100 osob)

- zvýšená hladina bilirubinu (jaterní test z krve)

Vzácné (mohou postihnout nejvýše 1 z 1 000 osob)

- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Libmyris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku/blistru/krabici 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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jiná možnost uchovávání:

Pokud je to potřeba (například pokud cestujete), je možno uchovávat jednotlivé předplněné pero přípravku Libmyris při pokojové teplotě od 20 °C do 25 °C po dobu maximálně 30 dní. Vždy se ujistěte, že je chráněno před světlem. Jakmile je vyjmuta z lednice a ponechána při teplotě od 20 °C do 25 °C, pero **musí být použito během těchto 30 dní nebo zlikvidováno**, a to i v situaci, kdy je vráceno zpět do lednice.

Poznamenejte si datum, kdy jste pero poprvé vyjmul(a) z lednice, a také datum, kdy je třeba jej znehodnotit.

Nepoužívejte tento lék, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo jsou v něm vločky či částičky.

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 Libmyris obsahuje

- Léčivou látkou je adalimumabum.
- Pomocnými látkami jsou chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH), hydroxid sodný (pro úpravu pH).

Jak přípravek Libmyris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Libmyris 80 mg injekční roztok v předplněném peru se dodává jako sterilní roztok obsahující 80 mg adalimumabu rozpuštěného v 0,8 ml injekčního roztoku v předplněném injekčním

systému s jehlou (autoinjektor) obsahujícím předplněnou injekční stříkačku ze skla s pevnou jehlou a pístem (bromobutylová pryž). Pero je jednorázové ruční mechanické injekční zařízení.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 3 předplněná pera balená v blistru, každé s 1 nebo 3 tampóny napuštěnými alkoholem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Přípravek Libmyris je k dispozici jako předplněná injekční stříkačka a/nebo předplněné pero.

Držitel rozhodnutí o registraci

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce

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

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Německo

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел. : +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel. : +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma. MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B. V.
Tel. : +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: ++372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

NÁVOD K POUŽITÍ

Hukyndra (adalimumab) předplněné pero

80 mg/0,8 ml injekčního roztoku, pro subkutánní podání

Před použitím předplněného pera přípravku Hukyndra si pozorně přečtěte tento návod k použití.

Před podáním injekce

Váš lékař Vám před prvním použitím jednorázového předplněného injekčního pera přípravku Hukyndra ukáže, jak se používá.

Pokud jste v minulosti používal(a) jiné pero s adalimumabem dostupné na trhu, toto pero funguje jinak než jiná pera. Před aplikací injekce si přečtěte celý tento návod k použití, abyste porozuměl(a) tomu, jak předplněné pero přípravku Hukyndra správně používat.

Důležité informace

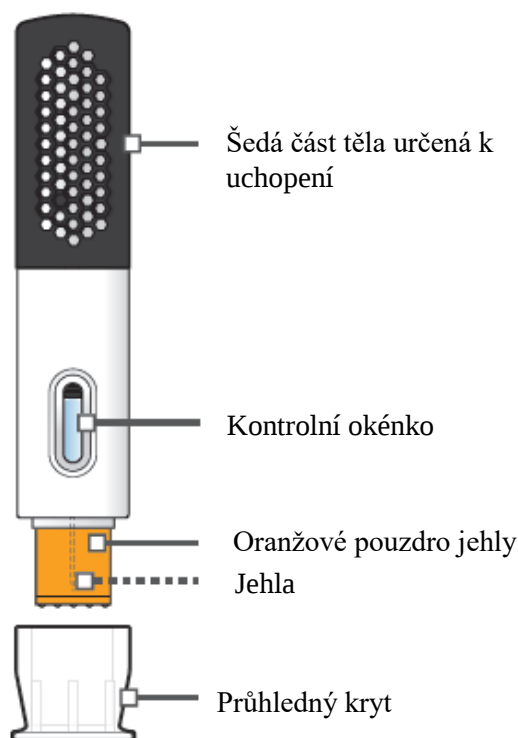
Pero **nepoužívejte** a zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže

- je roztok zakalený, změnil barvu nebo v něm jsou patrné vločky či částičky
- uplynulo datum použitelnosti
- pero bylo ponecháno na přímém slunečním světle
- pero upadlo nebo prasklo

Průhledný kryt odstraňte až bezprostředně před podáním injekce. Jednorázové předplněné pero přípravku Hukyndra uchovávejte mimo dosah dětí.

Před použitím jednorázového předplněného pera přípravku Hukyndra si přečtěte pokyny na všech stranách.

Předplněné pero přípravku Hukyndra



Jak mám jednorázové předplněné pero přípravku Hukyndra uchovávat?

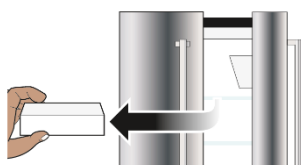
Jednorázové předplněné pero přípravku Hukyndra uchovávejte v původním obalu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Je-li třeba, například pokud cestujete, můžete předplněné pero přípravku Hukyndra uchovávat i při teplotě 20 °C až 25 °C po dobu maximálně **30 dní**. Další podrobnosti naleznete v části 5 Příbalové informace.

KROK 1: Vyjměte předplněné pero přípravku Hukyndra z chladničky a před podáním injekce je ponechte 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C.

Krok 1a: Vyjměte předplněné pero přípravku Hukyndra z chladničky (viz obrázek A).

Krok 1b: Před podáním injekce ponechte předplněné pero přípravku Hukyndra 15 až 30 minut při teplotě 20 °C až 25 °C (viz obrázek B).

- **Neodstraňujte** průhledný kryt, dokud předplněné pero přípravku Hukyndra nedosáhne teploty 20 °C až 25 °C.
- Předplněné pero přípravku Hukyndra **neohřívajte** žádným jiným způsobem. **Neohřívajte** jej například v mikrovlnné troubě nebo v horké vodě.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud tekutina zmrzla (i když byla rozmrazena).



Obrázek A

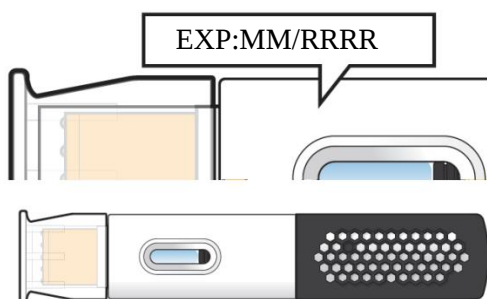


Obrázek B

KROK 2: Zkontrolujte datum použitelnosti, připravte si materiál a umyjte si ruce

Krok 2a: Zkontrolujte datum použitelnosti na štítku předplněného pera přípravku Hukyndra (viz obrázek C).

Nepoužívejte předplněné pero přípravku Hukyndra, pokud uplynula doba použitelnosti.



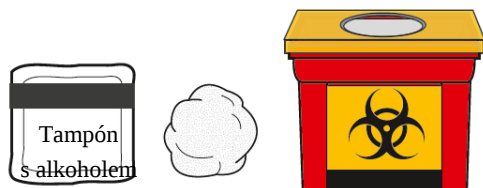
Obrázek C

Krok 2b: Na čistý povrch si připravte následující pomůcky (viz obrázek D):

- 1 předplněné pero přípravku Hukyndra a tampón s alkoholem
- 1 vatový tampon nebo gázový polštářek (není součástí balení)

Nádoba na ostrý odpad odolná proti propíchnutí (není součástí balení). Informace o likvidaci předplněného pera přípravku Hukyndra viz krok 9 na konci tohoto návodu k použití.

Krok 2c: Umyjte a osušte si ruce (viz obrázek E).



Obrázek D

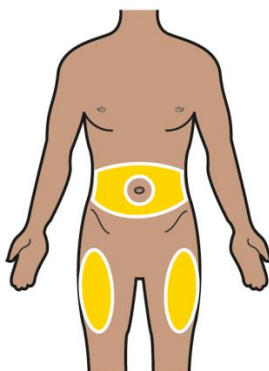


Obrázek E

KROK 3: Vyberte a očistěte si místo pro podání injekce

Krok 3a: Vyberte si místo pro podání injekce (viz obrázek F):

- na přední straně stehna nebo
- na břicho nejméně 5 cm od pupku
- nejméně 3 cm od posledního místa vpichu



Obrázek F

Krok 3b: Otřete krouživými pohyby místo vpichu tampónem s alkoholem (viz obrázek G).

Injekci **nevpichujte** přes oděv

Injekci **nevpichujte** do kůže, která je citlivá, zhmožděná, červená, zatvrdlá, zjizvená, se striemi, ani do ložisek psoriázy



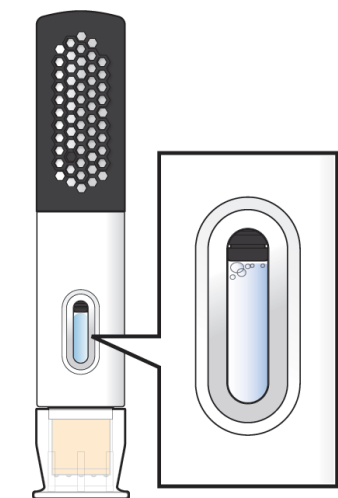
KROK 4: Zkontrolujte lék kontrolním okénkem

Krok 4a: Předplněné pero přípravku Hukyndra držte směrem vzhůru za šedou část těla určenou k uchopení. Zkontrolujte vzhled roztoku přes okénko (viz obrázek H).

- Výskyt 1 nebo více bublin v okénku je normální.
- Zkontrolujte, zda je roztok čirý a bezbarvý.

Nepoužívejte předplněné pero přípravku Hukyndra, jestliže je roztok zakalený nebo v něm jsou viditelné částice.

Nepoužívejte předplněné pero přípravku Hukyndra, jestliže upadlo nebo prasklo.



Obrázek H

KROK 5: Sejměte průhledný uzávěr

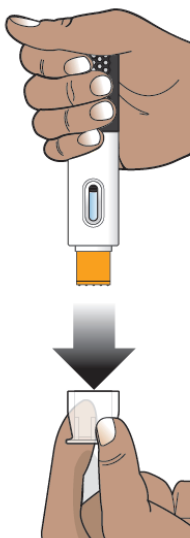
Krok 5a: Tahem v přímém směru sejměte průhledný kryt (viz obrázek I)

Pokud z jehly unikne pár drobných kapek tekutiny, je to v pořádku.

Krok 5b: Průhledný kryt vyhod'te.

Nevracejte průhledný kryt zpátky na pero. Mohlo by dojít k poškození jehly. Po sejmutí průhledného krytu je pero připraveno k použití.

Krok 5c: Otočte předplněné pero přípravku Hukyndra tak, aby oranžové pouzdro jehly směřovalo k místu vpichu.



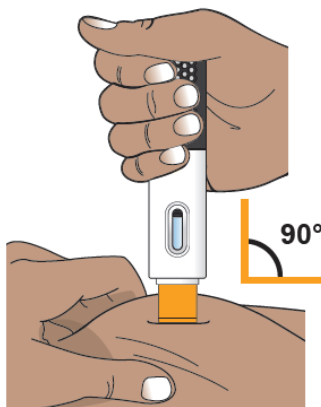
Obrázek I

KROK 6: Stiskněte kůži a umístěte předplněné pero přípravku Hukyndra nad místo vpichu.

Krok 6a: Druhou rukou stiskněte kůži v místě vpichu tak, aby vznikla vyvýšená plocha, a pevně ji držte.

Krok 6b: Přiložte oranžové pouzdro jehly k místu vpichu pod pravým úhlem (90°) (viz obrázek J).

Pero držte tak, abyste viděl(a) na kontrolní okénko.



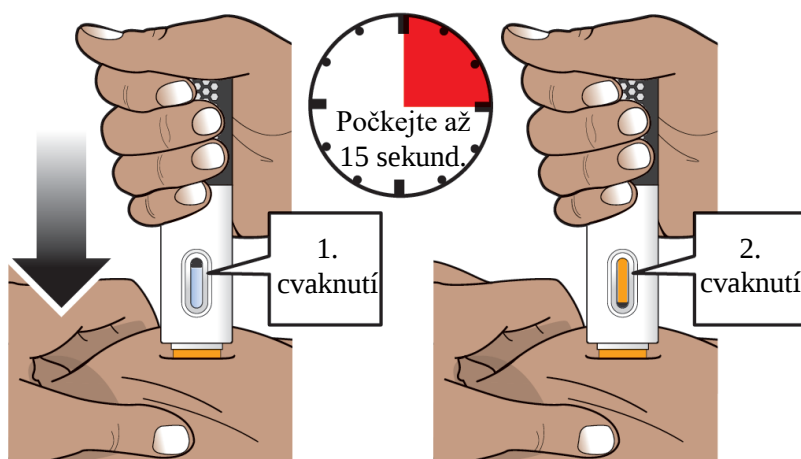
Obrázek J

KROK 7: Aplikujte injekci

Krok 7a: Tlačte pero směrem dolů proti místu vpichu (viz obrázek K).

- První „cvaknutí“ signalizuje zahájení vstříkávání (viz obrázek K). Dokončení vstříkávání může trvat až 15 sekund po prvním „cvaknutí“.
- Nadále tlačte pero směrem dolů proti místu vpichu.
- Vstříkávání je dokončeno, když se oranžový indikátor přestane pohybovat a uslyšíte druhé cvaknutí (viz obrázek L).

Neuvolňujte tlak, kterým působíte na místo vpichu, dokud si nejste jistý(á), že je vstříkávání dokončeno.



Obrázek K

Obrázek L

KROK 8: Vyjměte předplněné pero přípravku Hukyndra z kůže a ošetřete ji

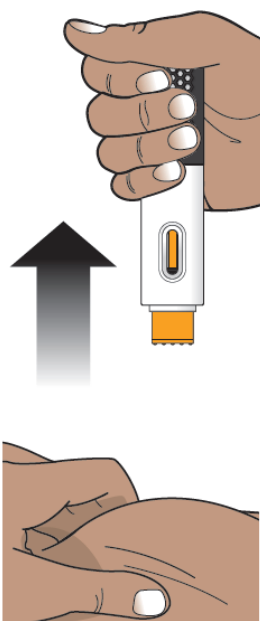
Krok 8a: Po ukončení injekce předplněné pero přípravku Hukyndra pomalu nadzvedněte z kůže. Oranžové pouzdro jehly překryje špičku jehly (viz obrázek M).

Pokud je na místě vpichu více než několik kapek roztoku, požádejte o pomoc svého lékaře.

Krok 8b: Po dokončení injekce přiložte na kůži přes místo vpichu bavlněný tampón nebo gázu.

Netřete místo vpichu.

Mírné krvácení v místě vpichu je normální.



Obrázek M

KROK 9: Jak mám použité předplněné pero přípravku Hukyndra zlikvidovat?

Krok 9a: Použité jehly, pera a ostré předměty ihned po použití vložte do nádoby na ostré předměty (viz obrázek N).

Nevyhazujte pero do domácího odpadu.

Krok 9b: Průhledné kryty, tampón s alkoholem, bavlněný tampón nebo gázu a obal můžete vyhodit do domácího odpadu.

Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít v domácnosti dostupnou nádobu, která je

- vyrobená z odolného plastu
- uzavíratelná pevně přiléhajícím víkem a odolná proti propíchnutí, a ostré předměty z ní nemohou vypadnout
- umístitelná na výšku a stabilní
- odolná proti úniku kapalin a
- správně označená varováním před nebezpečným odpadem uvnitř nádoby

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, je třeba postupovat podle místních pokynů pro správný způsob likvidace nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.

Použitou nádobu na ostré předměty **nerecyklujte**.



Obrázek N