|  |
| --- |
| Tento dokument je schválená informácia o lieku Amsparity a sú v ňom sledované  zmeny od predchádzajúceho postupu, ktoré ovplyvnili informáciu o lieku (EMEA/H/C/004879/IB/0009/G).  Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/amsparity> |

**PRÍLOHA I**

# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. **NÁZOV LIEKU**

Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1. **KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá 0,4 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Amsparity 20 mg injekčný roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v každej 0,4 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

1. **LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok.

1. **KLINICKÉ ÚDAJE**
   1. **Terapeutické indikácie**

Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Amsparity je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs; DMARDs). Amsparity sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť v monoterapii, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

*Artritída spojená s entezitídou*

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Amsparity má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Amsparity indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Amsparity poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Amsparity, sa má poskytnúť Informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Amsparity, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Amsparity sa majú optimalizovať iné sprievodné liečby (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 1 Dávkovanie Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 10 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Artritída spojená s entezitídou*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 2 Dávkovanie Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 3 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |
| ≥ 30 kg | Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba Amsparity, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 4 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka od 4. týždňa** |
| < 40 kg | * 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni | 40 mg každý druhý týždeň |

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

* < 40 kg: 20 mg každý týždeň
* ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

Ak pacient neodpovedá do 12. týždňa, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabom bez súbežnej liečby metotrexátom.

**Tabuľka 5 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |

Keď sa liečba Amsparity začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Amsparity u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Amsparity sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Amsparity je k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a formách.

* 1. **Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

* 1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Amsparity. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Amsparity sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínosy liečby Amsparity (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Amsparity objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Amsparity sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré pacientov predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súbežnej imunosupresívnej liečby.

*Ťažké infekcie*

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaniach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

*Tuberkulóza*

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Amsparity musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Amsparity sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Amsparity začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Amsparity sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Amsparity alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznu infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

*Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú znaky a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Amsparity sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Amsparity by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Amsparity, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Amsparity a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú postupovať pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému opatrne. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Amsparity. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Amsparity a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Amsparity a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii so 64 pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť prípadné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Amsparity nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred a počas liečby Amsparity. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

V exploratívnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhodobou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane medicínsky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Amsparity musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Amsparity.

Očkovanie

V štúdii s 226 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou očkovacou látkou a trojzložkovou očkovacou látkou proti chrípke. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými očkovacími látkami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, pokiaľ je to možné, aktualizovať všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými odporúčaniami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov, používajúcich adalimumab, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých očkovacích látok. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhávania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhávania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhávaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Amsparity používať s opatrnosťou. Amsparity je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhávaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhávania, sa musí liečba Amsparity ukončiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Amsparity môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby adalimumabom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Amsparity rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Amsparity ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súbežnom použití anakinry a etanerceptu, iného antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej liečbe etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iných antagonistov TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií (pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Amsparity a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Dostupné údaje naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

*Polysorbát*

Tento liek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 20 mg injekčný roztok obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v každej 0,4 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 môže spôsobiť reakcie z precitlivenosti.

*Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,4 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

* 1. **Liekové a iné interakcie**

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Amsparity a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Amsparity a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

* 1. **Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery výskytu malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31; 95 % CI 0,38 – 4,52) a 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14; 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdií vývojovej toxicity, uskutočnenej na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

* 1. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Adalimumab môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

* 1. **Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas až 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov dostávajúcich adalimumab a 3 801 pacientov dostávajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku nežiaducich účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov užívajúcich adalimumab a 5,4 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisti TNF, ako je adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam. Pri použití adalimumabu boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti mali nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobnú frekvenciu a typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení na trh a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6 nižšie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (\*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

**Tabuľka 6 Nežiaduce účinky**

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** |
| --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy\* | Veľmi časté | Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu) |
| Časté | Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky),  črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy),  infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster),  infekcie ucha,  infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov),  infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie),  infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy),  hubové infekcie,  infekcie kĺbov |
| Menej časté | Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),  oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium),*  bakteriálne infekcie,  infekcie oka,  divertikulitída1 |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)\* | Časté | Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu),  benígne novotvary |
| Menej časté | Lymfóm\*\*,  solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy),  melanóm\*\* |
| Zriedkavé | Leukémia1 |
| Neznáme | Hepatosplenický T-bunkový lymfóm1,  karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)1,  Kapošiho sarkóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému\* | Veľmi časté | Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy),  anémia |
| Časté | Leukocytóza,  trombocytopénia |
| Menej časté | Idiopatická trombocytopenická purpura |
| Zriedkavé | Pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému\* | Časté | Hypersenzitivita,  alergie (vrátane sezónnej alergie) |
| Menej časté | Sarkoidóza1,  vaskulitída |
| Zriedkavé | Anafylaxia1 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Zvýšenie hladiny lipidov |
| Časté | Hypokaliémia,  hyperurikémia,  abnormálne hladiny nátria v krvi,  hypokalciémia,  hyperglykémia,  hypofosfatémia,  dehydratácia |
| Psychické poruchy | Časté | Poruchy nálady (vrátane depresie),  úzkosť,  nespavosť |
| Poruchy nervového systému\* | Veľmi časté | Bolesť hlavy |
| Časté | Parestézie (vrátane hypestézie),  migréna,  kompresia nervového koreňa |
| Menej časté | Cerebrovaskulárna príhoda1,  tremor,  neuropatia |
| Zriedkavé | Sclerosis multiplex,  demyelinizačné poruchy (napr. očná neuritída,  Guillain-Barrého syndróm)1 |
| Poruchy oka | Časté | Poruchy videnia,  zápal spojoviek,  blefaritída,  opuch oka |
| Menej časté | Dvojité videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Závraty |
| Menej časté | Strata sluchu,  tinnitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Časté | Tachykardia |
| Menej časté | Infarkt myokardu1,  arytmia,  kongestívne srdcové zlyhávanie |
| Zriedkavé | Zastavenie srdca |
| Poruchy ciev | Časté | Hypertenzia,  návaly horúčavy,  hematóm |
| Menej časté | Aneuryzma aorty,  vaskulárna arteriálna oklúzia,  tromboflebitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína\* | Časté | Astma,  dyspnoe,  kašeľ |
| Menej časté | Pľúcna embólia1,  intersticiálna pľúcna choroba,  chronická obštrukčná choroba pľúc,  pneumonitída,  pleurálny výpotok1 |
| Zriedkavé | Pľúcna fibróza1, |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Bolesť brucha,  nauzea a vracanie |
| Časté | Gastrointestinálna hemorágia,  dyspepsia,  gastroezofageálna refluxná choroba,  Sjögrenov syndróm |
| Menej časté | Pankreatitída,  dysfágia,  opuch tváre |
| Zriedkavé | Intestinálna perforácia1 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest\* | Veľmi časté | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov |
| Menej časté | Zápal žlčníka a žlčové kamene,  steatóza pečene,  zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi |
| Zriedkavé | Hepatitída  reaktivácia hepatitídy B1  autoimunitná hepatitída1 |
| Neznáme | Zlyhanie pečene1 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | Vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky) |
| Časté | Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1,  žihľavka,  tvorba modrín (vrátane purpury),  dermatitída (vrátane ekzému),  onychoklázia,  hyperhidróza,  alopécia1,  svrbenie |
| Menej časté | Nočné potenie,  jazvy |
| Zriedkavé | Multiformný erytém1,  Stevensov‑Johnsonov syndróm1,  angioedém1,  kutánna vaskulitída1,  lichenoidná kožná reakcia1 |
| Neznáme | Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy1 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Bolesť kostrových svalov |
| Časté | Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi) |
| Menej časté | Rabdomyolýza,  Systémový lupus erythematosus |
| Zriedkavé | Syndróm podobný lupusu1 |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Poškodenie obličiek,  hematúria |
| Menej časté | Noktúria |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania\* | Veľmi časté | Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu) |
| Časté | Bolesť na hrudníku,  opuch,  pyrexia1 |
| Menej časté | Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálného tromboplastínového času),  pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA),  zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi |
| Neznáme | Zvýšenie hmotnosti2 |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Časté | Zhoršené hojenie |
| \* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8  \*\* vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní  1 vrátane údajov zo spontánneho hlásenia  2 Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade placeba v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu. | | |
|  | | |

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

*Infekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a detských pacientov liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorí boli liečení placebom a aktívnou kontrolou vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadu na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí boli hlásené závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokalizácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

*Malignity a lymfoproliferatívne poruchy*

Počas štúdií s adalimumabom u pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientoroka pozorované žiadne malignity. Navyše neboli pozorované žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientoroka počas štúdií s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní s adalimumabom u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V štúdii s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientoroka pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových štúdií s adalimumabom trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, pozorovali s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacientorokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom *v porovnaní* s frekvenciou 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacientorokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiaca a u pacientov liečených kontrolou 3,8 mesiaca). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového karcinómu kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z týchto karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto štúdií a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka, zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómových karcinómov kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

Po uvedení na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

*Autoprotilátky*

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách boli u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, hlásené pozitívne titre v 24. týždni u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorí boli liečení placebom a aktívnou kontrolou. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom vyvinuli klinické prejavy poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

*Porucha funkcie pečene a žlčových ciest*

V kontrolovaných štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov došlo k zvýšeniam ALT ≥ 3 x hornej hranice normálnej hodnoty (upper limit of normal, ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

V kontrolovaných štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, došlo k zvýšeniam hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov došlo k zvýšeniam ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

V štúdii fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných štúdiách fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov došlo k zvýšeniam ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorí boli liečení kontrolou, nastali zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich účinkov súvisiacich so závažnými infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní so samotným adalimumabom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

1. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**
   1. **Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α). ATC kód: L04AB04

Amsparity je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC50 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Dospelí s reumatoidnou artritídou*

Adalimumab bol hodnotený u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu boli hodnotené v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala liečba aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo sa podávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov a u ktorých zlyhala liečba aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov injekčne podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Neboli povolené žiadne iné chorobu modifikujúce antireumatické lieky.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po dokončení prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku ≥ 18 rokov. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatologickou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách RA I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v štúdii RA IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

*ACR odpoveď*

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v štúdiách RA I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 7.

**Tabuľka 7 ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)**

| **Odpoveď** | **RA štúdia Ia\*\*** | | **RA štúdia IIa\*\*** | | **RA štúdia IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo/MTXc**  **n = 60** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **placebo**  **n = 110** | **adalimumabb**  **n = 113** | **placebo/MTXc**  **n = 200** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 13,3 % | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a RA štúdia i po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch  b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01; adalimumab *verzus* placebo | | | | | | |

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenom predĺžení štúdie RA III si väčšina pacientov s odpoveďou ACR udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. 114 z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 8).

**Tabuľka 8 ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)**

| **Odpoveď** | **MTX**  **n = 257** | **adalimumab**  **n = 274** | **adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p-hodnotaa** | **p-hodnotab** | **p-hodnotac** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Týždeň 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Týždeň 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Týždeň 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. 170 z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 154 pacientov (90,6%) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7%) odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0%) odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a adalimumabom (p < 0,001) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná (p = 0,447). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

*Rádiografická odpoveď*

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 9).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

**Tabuľka 9 Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III**

|  | **Placebo/MTXa** | **adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň** | **placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivostib)** | **p-hodnota** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Celkové Sharpovo skóre | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Skóre erózie | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skóre | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotrexát  b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.  c Na základe analýzy poradia  d Zúženie kĺbovej štrbiny | | | | |

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 10).

**Tabuľka 10 Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MTX**  **n = 257**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **Adalimumab**  **n = 274**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **Adalimumab/MTX**  **n = 268**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **p-hodnotaa** | **p-hodnotab** | **p-hodnotac** |
| 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 erózie | 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 p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

*Kvalita života a telesné funkcie*

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných skúšaniach indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorí dosiahli zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III, a ktorí pokračovali v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie (p < 0,001) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, sa počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

*Ložisková psoriáza u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zaradených do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a PGA sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre Pasi 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“(< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 11 a 12).

**Tabuľka 11 Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - Účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 398**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg eow**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: Čisté/minimálne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota  b p<0,001, adalimumab verzus placebo | | |

**Tabuľka 12 Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - Účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**  **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:  Čisté/minimálne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |
| a p < 0,001 adalimumab verzus placebo  b p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát  c p < 0,01 adalimumab verzus placebo  d p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát | | | |

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v 16. týždni v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná od 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 13). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥5 % (40 % pacientov).

**Tabuľka 13 Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni**

| **Koncový ukazovateľ** | **16. týždeň**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **26. týždeň**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **52. týždeň**  **Otvorená fáza liečby** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg eow**  **N = 109** | **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg eow**  **N = 109** | **adalimumab**  **40 mg eow**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%) | -7,8 | -44,2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo | | | | | |

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

*Crohnova choroba u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn’s Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2 týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po 8. týždni.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 14.

**Tabuľka 14 Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom** | | | **CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **placebo**  **N = 74** | **adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **placebo**  **N = 166** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| 4. týždeň |  |  |  |  |  |
| Klinická remisia | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab *verzus* placebo.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 15. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 15 Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **Placebo** | **40 mg adalimumab**  **každý druhý týždeň** | **40 mg adalimumab**  **každý týždeň** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26.** **týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **56. týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* p < 0,02 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy. | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

*Kvalita života*

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

*Uveitída u dospelých pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber -AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

Pacienti, ktorí dokončili štúdie UV I a UV II boli vhodní na zaradenie do nekontrolovanej dlhodobej predĺženej štúdie s pôvodne plánovaným trvaním 78 týždňov. Pacienti mali možnosť pokračovať v liečbe aj po 78. týždni, pokým mali prístup k adalimumabu.

*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 16). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

**Tabuľka 16 Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analýza**  **Liečba** | **N** | **Zlyhanie**  **N (%)** | **Medián času do zlyhania (mesiace)** | **HRa** | **IS 95 % pre HRa** | ***P-*Hodnotab** |
| **Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.  a HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.  b 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.  c NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov. | | | | | | |

**Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)**

**MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)**



Štúdia UV I

Adalimumab

Placebo

Liečba

**ČAS (MESIACE)**



Adalimumab

Placebo

Liečba

**ČAS (MESIACE)**

Štúdia UV II

**MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)**

Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

*Kvalita života*

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída (JIA)*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy nástupu JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom a rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX, neboli nikdy liečení MTX alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred liečbou skúšaným liekom. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI boli všetci pacienti liečení adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 17 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú používali vo fáze OL LI.

**Tabuľka 17 Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú používali vo fáze OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Veková skupina** | **Počet pacientov v úvode**  **n (%)** | **Minimálna, stredná a maximálna dávka** |
| 4 až 7 rokov | 31 (18,1) | 10, 20 a 25 mg |
| 8 až 12 rokov | 71 (41,5) | 20, 25 a 40 mg |
| 13 až 17 rokov | 69 (40,4) | 25, 40 a 40 mg |

Pacienti, ktorí v 16. týždni dosiahli pediatrickú odpoveď ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a boli liečení každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg, alebo placebom. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií pediatrickej odpovede ACR o ≥ 30 % oproti úvodnej hodnote, ≥ 2 aktívne kĺby a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

**Tabuľka 18 Odpovede Ped ACR 30 v štúdii s JIA**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skupina** | **MTX** | | **Bez MTX** | |
| **Fáza** |  | |  | |
| OL‑LI 16 týždňov |  | |  | |
| Odpoveď Ped ACR 30 (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Hodnotenie účinnosti | | | | |
| Dvojito zaslepená, 32 týždňov | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Placebo  (N = 28) |
| Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňaa (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37)b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28)c |
| Priemerný čas do vzplanutia ochorenia | > 32 týždňov | 20 týždňov | > 32 týždňov | 14 týždňov |
| a odpovede Ped ACR 30/50/70 v 48. týždni dosiahlo významne viac pacientov ako v skupine pacientov liečených placebom  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali pediatrické odpovede ACR 30/50/70/90 až počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX, v porovnaní s adalimumabom v monoterapii. Berúc do úvahy tieto výsledky, adalimumab sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie v monoterapii u pacientov, u ktorých je používanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti boli liečení 24 mg adalimumabu/m2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina pacientov používala súbežne MTX, menej často bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni dosiahlo odpoveď PedACR 30 93,5 %, resp. 90,0 % pacientov. Podiel pacientov s PedACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 %, resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. U pacientov, ktorí odpovedali (pediatrická odpoveď ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), pediatrické odpovede ACR 30 pretrvávali po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí boli liečení adalimumabom po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 pacientov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

*Artritída spojená s entezitídou*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu adalimumabom v dávke 24 mg/m2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na liečbu placebom každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label, OL) fáza, počas ktorej boli pacienti liečení adalimumabom 24 mg/m2 BSA až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote po 12 týždňoch v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie z dôvodu deformít alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bola dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o -62,6 % (medián percentuálnej zmeny -88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou pretrvávalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa u 26 z 31 (84 %) pacientov v skupine liečenej adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest s entezitídou, počet bolestivých kĺbov (tender joint count, TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count, SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician’s Global Assessment, PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy telesného povrchu (BSA) alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti boli liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexátom 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu odpoveď, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň alebo MTX.

**Tabuľka 19 Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: čisté/minimálnec | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotrexát  b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX  c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX | | |

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, mali liečbu prerušenú po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly ochorenia (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň počas ďalších 16 týždňov a miery odpovede pozorované pri opakovanej liečbe boli podobné ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: odpoveď PASI 75 78,9 % (15 z 19 pacientov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 pacientov).

V otvorenej časti štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti indukčnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index, PCDAI) so skóre > 30. U týchto pacientov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Pacienti mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci pacienti dostávali v otvorenej fáze indukčnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni pacienti ≥ 40 kg, alebo 80 mg a 40 mg pacienti < 40 kg.

V 4. týždni boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na základe ich vtedajšej telesnej hmotnosti buď na dávkovací režim s nízkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je to uvedené v tabuľke 20.

**Tabuľka 20 Udržiavacia liečba**

| **Hmotnosť pacienta** | **Nízka dávka** | **Štandardná dávka** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg každý druhý týždeň | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | 20 mg každý druhý týždeň | 40 mg každý druhý týždeň |

*Výsledky účinnosti*

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia po 26 týždňoch definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 21. Percentá pacientov s vysadením kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 22.

**Tabuľka 21 Štúdia s CD u pediatrických pacientov – Klinická remisia a klinická odpoveď podľa PCDAI**

|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **p-hodnota\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinická odpoveď | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **52. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinická odpoveď | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* p-hodnota pre porovnanie štandardnej dávkya nízkej dávky | | | |

**Tabuľka 22 Štúdia s CD u pediatrických pacientov – Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **p-hodnota1** |
| **Vysadenie kortikosteroidov** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. týždeň | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| 52. týždeň | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Vysadenie imunomodulátorov2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. týždeň | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistúl3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. týždeň | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| 52. týždeň | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 p-hodnota pre porovnanie štandardnej dávky a nízkej dávky.  2 imunosupresívna liečba mohla byť ukončená najskôr v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára, ak pacient spĺňal kritérium klinickej odpovede  3 definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve | | | |

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu oproti východiskovému stavu po 26 a 52 týždňoch boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovými hodnotami boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

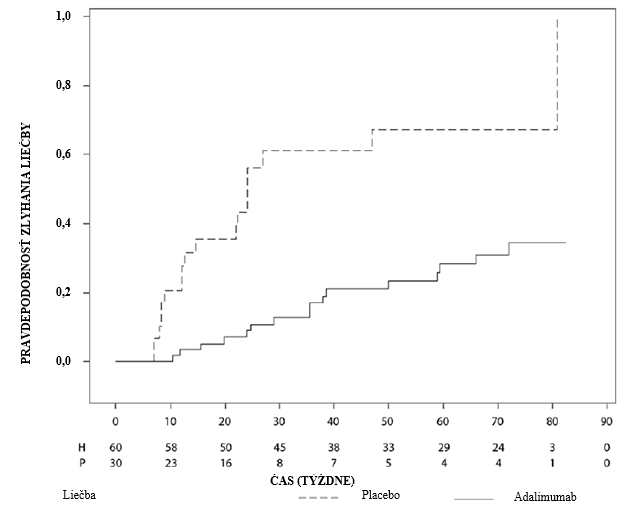
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s 90 pediatrickými pacientmi vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou prednou uveitídou spojenou s JIA, ktorí neodpovedali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti boli liečení buď placebom, alebo 20 mg adalimumabu (pri hmotnosti < 30 kg) alebo 40 mg adalimumabu (pri hmotnosti ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami stanovujúcimi zlyhanie liečby boli zhoršenie alebo pretrvávajúce nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom pretrvávajúcich očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

*Klinická odpoveď*

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2, p < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby sa vyskytlo u menej ako polovice týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z miery rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

**Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii s uveitídou u pediatrických pacientov**



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

* 1. **Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 μg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 μg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 μg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week; eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week; eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždniboli 15,7 ± 6,6 μg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 μg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 μg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 μg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola 3 μg/ml (95 % IS: 1 - 6 μg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 μg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (Vss) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U dospelých pacientov so psoriázou bola počas podávania adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň v monoterapii priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 μg/ml.

U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 5,5 μg/ml počas obdobia indukcie. Úvodnou dávkou 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 12 μg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 7 μg/ml sa pozorovali u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 μg/ml.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti-adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

1. **FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**
   1. **Zoznam pomocných látok**

L-histidín

L-histidín hydrochlorid monohydrát

sacharóza

edetát disodný dihydrát

L-metionín

polysorbát 80

voda na injekcie

* 1. **Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

* 1. **Čas použiteľnosti**

3 roky

* 1. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka Amsparity sa môže skladovať pri teplote do maximálne 30 °C po dobu až 30 dní. Striekačka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 30-dňového obdobia.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a s ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 2 naplnené injekčné striekačky (0,4 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi, pričom každá naplnená injekčná striekačka je v blistri.
  1. **Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/001

1. **DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2024

1. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá 0,8 ml jednodávková injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Amsparity je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs; DMARDs). Amsparity sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

*Artritída spojená s entezitídou*

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS) u dospievajúcich

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú terapiu HS (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA) alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Amsparity má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Amsparity indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Amsparity poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Amsparity, sa má poskytnúť Informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Amsparity, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Amsparity sa majú optimalizovať iná sprievodné liečby (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 1 Dávkovanie Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 10 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Artritída spojená s entezitídou*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 2 Dávkovanie Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 3 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |
| ≥ 30 kg | Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba Amsparity, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS.

Dávkovanie adalimumabu u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Amsparity je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Amsparity 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Amsparity môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Amsparity používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Amsparity je možné podľa potreby znovu začať.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 4 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka od 4. týždňa** |
| < 40 kg | * 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni | 40 mg každý druhý týždeň |

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

* < 40 kg: 20 mg každý týždeň
* ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

Ak pacient neodpovedá do 12. týždňa, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Amsparity sa podáva ako subkutánna injekcia.

**Tabuľka 5 Dávka Amsparity u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Indukčná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom** |
| < 40 kg | * 80 mg v týždni 0 (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a * 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia) | 40 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | * 160 mg v týždni 0 (podané ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a * 80 mg v 2. týždni (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) | 80 mg každý druhý týždeň |

\* Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Amsparity vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede, je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 6). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabom bez súbežnej liečby metotrexátom.

**Tabuľka 6 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou**

| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| --- | --- |
| < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |

Keď sa liečba Amsparity začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Amsparity u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Amsparity sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Amsparity je k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a formách.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Amsparity. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Amsparity sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínosy liečby Amsparity (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Amsparity objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Amsparity sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré pacientov predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súbežnej imunosupresívnej liečby.

*Ťažké infekcie*

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaniach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

*Tuberkulóza*

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Amsparity musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Amsparity sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Amsparity začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Amsparity sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Amsparity alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznu infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

*Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú znaky a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Amsparity sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Amsparity by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Amsparity, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Amsparity a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú postupovať pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému opatrne. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Amsparity. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Amsparity a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Amsparity a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii so 64 pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť prípadné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Amsparity nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred a počas liečby Amsparity. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

V exploratívnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhodobou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane medicínsky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Amsparity musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Amsparity.

Očkovanie

V štúdii s 226 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou očkovacou látkou a trojzložkovou očkovacou látkou proti chrípke. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými očkovacími látkami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, pokiaľ je to možné, aktualizovať všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými odporúčaniami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov, používajúcich adalimumab, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých očkovacích látok. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhávania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhávania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhávaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Amsparity používať s opatrnosťou. Amsparity je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhávaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhávania, sa musí liečba Amsparity ukončiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Amsparity môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby adalimumabom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Amsparity rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Amsparity ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súbežnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií (pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Amsparity a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Dostupné údaje naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

*Polysorbát*

Tento liek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 môže spôsobiť reakcie z precitlivenosti.

*Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Amsparity a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Amsparity a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery výskytu malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdií vývojovej toxicity, uskutočnenej na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Adalimumab môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas až 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov dostávajúcich adalimumab a 3 801 pacientov dostávajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam. Pri použití adalimumabu boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti malinežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobnú frekvenciu a typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení na trh a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 nižšie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (\*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

**Tabuľka 7  Nežiaduce účinky**

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** |
| --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy\* | Veľmi časté | Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu) |
| Časté | Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky),  črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy),  infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster),  infekcie ucha,  infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov),  infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie),  infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy),  hubové infekcie,  infekcie kĺbov |
| Menej časté | Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),  oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*),  bakteriálne infekcie,  infekcie oka,  divertikulitída1 |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)\* | Časté | Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu),  benígne novotvary |
| Menej časté | Lymfóm\*\*,  solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy),  melanóm\*\* |
| Zriedkavé | Leukémia1 |
| Neznáme | Hepatosplenický T-bunkový lymfóm1,  karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)1,  Kapošiho sarkóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému\* | Veľmi časté | Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy),  anémia |
| Časté | Leukocytóza,  trombocytopénia |
| Menej časté | Idiopatická trombocytopenická purpura |
| Zriedkavé | Pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému\* | Časté | Hypersenzitivita,  alergie (vrátane sezónnej alergie) |
| Menej časté | Sarkoidóza1,  vaskulitída |
| Zriedkavé | Anafylaxia1 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Zvýšenie hladiny lipidov |
| Časté | Hypokaliémia,  hyperurikémia,  abnormálne hladiny nátria v krvi,  hypokalciémia,  hyperglykémia,  hypofosfatémia,  dehydratácia |
| Psychické poruchy | Časté | Poruchy nálady (vrátane depresie),  úzkosť,  nespavosť |
| Poruchy nervového systému\* | Veľmi časté | Bolesť hlavy |
| Časté | Parestézie (vrátane hypestézie),  migréna,  kompresia nervového koreňa |
| Menej časté | Cerebrovaskulárna príhoda1,  tremor,  neuropatia |
| Zriedkavé | Sclerosis multiplex,  demyelinizačné ochorenia (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm)1 |
| Poruchy oka | Časté | Poruchy videnia,  zápal spojoviek,  blefaritída,  opuch oka |
| Menej časté | Dvojité videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Závraty |
| Menej časté | Strata sluchu,  tinnitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Časté | Tachykardia |
| Menej časté | Infarkt myokardu1,  arytmia,  kongestívne srdcové zlyhanie |
| Zriedkavé | Zastavenie srdca |
| Poruchy ciev | Časté | Hypertenzia,  návaly horúčavy,  hematóm |
| Menej časté | Aneuryzma aorty,  vaskulárna arteriálna oklúzia,  tromboflebitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína\* | Časté | Astma,  dyspnoe,  kašeľ |
| Menej časté | Pľúcna embólia1,  intersticiálna pľúcna choroba,  chronická obštrukčná choroba pľúc,  pneumonitída,  pleurálny výpotok1 |
| Zriedkavé | Pľúcna fibróza1, |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Bolesť brucha,  nauzea a vracanie |
| Časté | Gastrointestinálna hemorágia,  dyspepsia,  gastroezofageálna refluxná choroba,  Sjögrenov syndróm |
| Menej časté | Pankreatitída,  dysfágia,  opuch tváre |
| Zriedkavé | Intestinálna perforácia1 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest\* | Veľmi časté | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov |
| Menej časté | Zápal žlčníka a žlčové kamene,  steatóza pečene,  zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi |
| Zriedkavé | Hepatitída  reaktivácia hepatitídy B1  autoimunitná hepatitída1 |
| Neznáme | Zlyhanie pečene1 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | Vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky) |
| Časté | Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1,  žihľavka,  tvorba modrín (vrátane purpury),  dermatitída (vrátane ekzému),  onychoklázia,  hyperhidróza,  alopécia1,  svrbenie |
| Menej časté | Nočné potenie,  jazvy |
| Zriedkavé | Multiformný erytém1,  Stevensov‑Johnsonov syndróm1, angioedém1, kutánna vaskulitída1,  lichenoidná kožná reakcia1 |
| Neznáme | Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy1 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Bolesť kostrových svalov |
| Časté | Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi) |
| Menej časté | Rabdomyolýza,  Systémový lupus erythematosus |
| Zriedkavé | Syndróm podobný lupusu1 |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Poškodenie obličiek,  hematúria |
| Menej časté | Noktúria |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania\* | Veľmi časté | Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu) |
| Časté | Bolesť na hrudníku,  opuch,  pyrexia1 |
| Menej časté | Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálného tromboplastínového času),  pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA),  zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi |
| Neznáme | Zvýšenie hmotnosti2 |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Časté | Zhoršené hojenie |
| \* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8  \*\* vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní  1 vrátane údajov zo spontánneho hlásenia | | |

2 Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade placeba v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu.

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

*Infekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detských pacientov liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorí sa podávalo placebo a aktívnou kontrolou vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadov na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokalizácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

*Malignity a lymfoproliferatívne poruchy*

V štúdii s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou)neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Navyše neboli pozorované žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientoroka počas štúdií s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní s adalimumabom u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. Počas skúšania s adalimumabom u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou neboli u 93 pediatrických pacientov pri expozícii 65,3 pacientorokov pozorované žiadne malignity. V štúdii s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka, zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómové rakoviny kože, je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

*Autoprotilátky*

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených adalimumabom vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu . Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

*Porucha funkcie pečene a žlčových ciest*

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x hornej hranice normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznoukolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov prišlo k zvýšeniam ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom klinickom skúšaní s adalimumabom fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N = 31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N = 32), po indukčnej liečbe hmotnosti prispôsobenou dávkou 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a týždni 1 a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v týždni 2 (N = 63) alebo po indukčnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v týždni 2 (N = 30), sa vyskytli zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní so samotným adalimumabom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α). ATC kód: L04AB04

Amsparity je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 and p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC50 0,1- 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Dospelí s reumatoidnou artritídou*

Adalimumab bol hodnotený u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo sa podávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov injekčne podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatologickou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách RA I, II a III a sekundárnym ukazovateľom v štúdii RA IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou RTG výsledkov). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8  ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)**

| **Odpoveď** | **RA štúdia Ia\*\*** | | **RA štúdia IIa\*\*** | | **RA štúdia IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo/MTXc**  **n = 60** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **placebo**  **n = 110** | **adalimumabb**  **n = 113** | **placebo/MTXc**  **n = 200** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 24,0 % | 58,9 % |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a RA štúdia i po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch  b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01, adalimumab *verzus* placebo | | | | | | |

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. 114 z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0%) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1%) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1%) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9  ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Odpoveď** | **MTX**  **n = 257** | **adalimumab**  **n = 274** | **adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p‑hodnota a** | **p‑hodnota b** | **p‑hodnota c** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 62,6% | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| Týždeň 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 45,9% | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| Týždeň 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| Týždeň 52 | 27,2% | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| Týždeň 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. 170 z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 154 pacientov (90,6%) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7%) odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0%) odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a adalimumabom (p < 0,001) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná (p = 0,447). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

*Rádiografická odpoveď*

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 10).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

**Tabuľka 10  Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III**

|  | **placebo/MTXa** | **adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň** | **placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivostib)** | **p-hodnota** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Celkové Sharpovo skóre | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Skóre erózie | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skóre | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotrexát  b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.  c Na základe analýzy poradia  d Zúženie kĺbovej štrbiny | | | | |

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 11).

**Tabuľka 11  Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdii V**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **MTX**  **n = 257**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **adalimumab**  **n = 274**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **adalimumab/MTX**  **n = 268**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **p-hodnotaa** | **p-hodnotab** | **p-hodnotac** |
| 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 erózie | 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 p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

*Kvalita života a telesné funkcie*

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie (p < 0,001) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

*Ložisková psoriáza u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a PASI ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a PGA sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre Pasi 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“(< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 12 a 13).

**Tabuľka 12 Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - Účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 398**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: Čisté/minimálne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota  b p<0,001, adalimumab verzus placebo | | |

**Tabuľka 13 Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**  **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:  Čisté/minimálne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |
| a p < 0,001 adalimumab verzus placebo  b p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát  c p < 0,01 adalimumab verzus placebo  d p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát | | | |

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v 16. týždni v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná od 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 14). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥5 % (40 % pacientov).

**Tabuľka 14 Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni**

| **Koncový ukazovateľ** | **Týždeň 16**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **Týždeň 26**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **Týždeň 52**  **Otvorená fáza liečby** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 109** | **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 109** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%) | -7,8 | -44,2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo | | | | | |

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

*Hidradenitis suppurativa u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súčasné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS‑II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS‑I a HS‑II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bol adalimumab 40 mg podávaný každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

*Klinická odpoveď*

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS‑II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 15). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

**Tabuľka 15 Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Štúdia HS I** | | **Štúdia HS II** | |
|  | **placebo** | **adalimumab 40 mg raz týždenne** | **placebo** | **adalimumab 40 mg raz týždenne** |
| Hidradenitis suppurativa  Klinická odpoveď (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0 %) | N = 153  64 (41,8 %) \* | N = 163  45 (27,6 %) | N = 163  96 (58,9 %)\*\*\* |
| ≥ 30 % zníženie bolesti kožeb | 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 verzus placebo  a U všetkých randomizovaných pacientov.  b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť | | | | |

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS‑I a HS‑II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS‑I a HS‑II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - medikamentózna liečba (TSQM; štúdie HS‑I a HS‑II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF‑36 (štúdia HS‑I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 16).

**Tabuľka 16 Podiel pacientova, ktorí dosiahli HiSCRb v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **placebo**  **(liečba vysadená)**  **N = 73** | **adalimumab 40 mg**  **každý druhý týždeň**  **N = 70** | **adalimumab 40 mg**  **raz týždenne**  **N = 70** |
| Týždeň 24 | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| Týždeň 36 | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |
| a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne.  b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede. | | | |

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe adalimumabom 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS‑I a HS‑II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0%).

*Crohnova choroba u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn’s Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po 8. týždni.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 17.

**Tabuľka 17 Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom** | | | **CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **placebo**  **N = 74** | **adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **placebo**  **N = 166** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| Týždeň 4 |  |  |  |  |  |
| Klinická remisia | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Všetky p-hodnoty sú párové porovnania adalimumab *verzus* placebo.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do 8. týždňa pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 18. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 18 Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **placebo** | **40 mg adalimumabu**  **každý druhý týždeň** | **40 mg adalimumabu**  **každý týždeň** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. týždeň 26** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **56 týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* p < 0,02 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy. | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR‑100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

*Kvalita života*

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

*Uveitída u dospelých pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber -AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 19). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

**Tabuľka 19 Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analýza**  **Liečba** | **N** | **Zlyhanie**  **N (%)** | **Medián času do zlyhania (mesiace)** | **HRa** | **IS 95 % pre HRa** | ***P-* hodnotab** |
| **Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |

Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

a HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

b 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.

c NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

**Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)**

**MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)**



Štúdia UV I

**ČAS (MESIACE)**

Adalimumab

Placebo

Liečba



Adalimumab

Placebo

Liečba

Štúdia UV II

**ČAS (MESIACE)**

**MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)**

Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

*Kvalita života*

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída (JIA)*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy nástupu JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom a rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX, neboli nikdy liečení MTX alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred liečbou skúšaným liekom. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI boli všetci pacienti liečení adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 20 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú používali vo fáze OL LI.

**Tabuľka 20 Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú používali vo fáze OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Veková skupina** | **Počet pacientov v úvode**  **n (%)** | **Minimálna, stredná a maximálna dávka** |
| 4 až 7 rokov | 31 (18,1) | 10, 20 a 25 mg |
| 8 až 12 rokov | 71 (41,5) | 20, 25 a 40 mg |
| 13 až 17 rokov | 69 (40,4) | 25, 40 a 40 mg |

Pacienti, ktorí v 16. týždni dosiahli pediatrickú odpoveď ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a boli liečení každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg, alebo placebom. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií pediatrickej odpovede ACR o ≥ 30 % oproti úvodnej hodnote, ≥ 2 aktívne kĺby a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

**Tabuľka 21 Odpovede Ped ACR 30 v štúdii s JIA**

| **Skupina** | **MTX** | | **Bez MTX** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fáza** |  | |  | |
| OL‑LI 16 týždňov |  | |  | |
| Odpoveď Ped ACR 30 (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Hodnotenie účinnosti | | | | |
| Dvojito zaslepená, 32 týždňov | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Placebo  (N = 28) |
| Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňaa (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37)b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28)c |
| Priemerný čas do vzplanutia ochorenia | > 32 týždňov | 20 týždňov | > 32 týždňov | 14 týždňov |
| a odpovede Ped ACR 30/50/70 v 48. týždni dosiahlo významne viac pacientov ako v skupine pacientov liečených placebom  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a dosiahli odpoveď v 16. týždni (n = 144), pretrvávali pediatrické odpovede ACR 30/50/70/90 až počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX, v porovnaní s adalimumabom v monoterapii. Berúc do úvahy tieto výsledky, adalimumab sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie v monoterapii u pacientov, u ktorých je používanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti boli liečení 24 mg adalimumabu/m2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina pacientov používala súbežne MTX, menej často bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni dosiahlo odpoveď PedACR 30 93,5 %, resp. 90,0 % pacientov. Podiel pacientov s PedACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 %, resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. U pacientov, ktorí odpovedali (pediatrická odpoveď ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), pediatrické odpovede ACR 30 pretrvávali po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí boli liečení adalimumabom po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 pacientov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

*Artritída spojená s entezitídou*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu adalimumabom v dávke 24 mg/m2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na liečbu placebom každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label, OL) fáza, počas ktorej boli pacienti liečení adalimumabom 24 mg/m2 BSA až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote po 12 týždňoch v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie z dôvodu deformít alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bola dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o -62,6 % (medián percentuálnej zmeny -88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou pretrvávalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa u 26 z 31 (84 %) pacientov v skupine liečenej adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest s entezitídou, počet bolestivých kĺbov (tender joint count, TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count, SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician’s Global Assessment, PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy telesného povrchu (BSA) alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti boli liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexátom 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu odpoveď, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň alebo MTX.

**Tabuľka 22 Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: čisté/minimálnec | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotrexát  b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX  c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX | | |

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, mali liečbu prerušenú po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly ochorenia (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň počas ďalších 16 týždňov a miery odpovede pozorované pri opakovanej liečbe boli podobné ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: odpoveď PASI 75 78,9 % (15 z 19 pacientov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 pacientov).

V otvorenej časti štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti indukčnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index, PCDAI) so skóre > 30. U týchto pacientov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Pacienti mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci pacienti boli v otvorenej fáze liečení indukčnou liečbou dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni pacienti ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg pacienti < 40 kg.

V 4. týždni boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na základe ich vtedajšej telesnej hmotnosti buď na dávkovací režim s nízkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je to uvedené v tabuľke 23.

**Tabuľka 23 Udržiavacia liečba**

| **Hmotnosť pacienta** | **Nízka dávka** | **Štandardná dávka** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg každý druhý týždeň | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | 20 mg každý druhý týždeň | 40 mg každý druhý týždeň |

*Výsledky účinnosti*

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia po 26 týždňoch definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 24. Percentá pacientov s vysadením kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 25.

**Tabuľka 24 Štúdia s CD u pediatrických pacientov – Klinická remisia a klinická odpoveď podľa PCDAI**

|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **p-hodnota\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinická odpoveď | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **52. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinická odpoveď | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* p-hodnoty pre porovnanie štandardnej dávky a nízkej dávky | | | |

**Tabuľka 25 Štúdia s CD u pediatrických pacientov – Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **p-hodnota1** |
| **Vysadenie kortikosteroidov** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. týždeň | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| 52. týždeň | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Vysadenie imunomodulátorov2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. týždeň | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistúl3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. týždeň | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| 52. týždeň | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 p-hodnoty pre porovnanie štandardnej dávky a nízkej dávky.  2 imunosupresívna liečba mohla byť ukončená najskôr v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára, ak pacient spĺňal kritérium klinickej odpovede  3 definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve | | | |

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu oproti východiskovému stavu po 26 a 52 týždňoch boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým hodnotami boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

*Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v štúdii zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí boli v čase zaradenia do skúšania na liečbe kortikosteroidmi, mohli od 4. týždňa dávku kortikosteroidov postupne znižovať.

V indukčnom období štúdie bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu štúdie bolo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli zaradení v indukčnej fáze, liečených v otvorenej časti adalimumabom v indukčnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

Po 8 týždňoch bolo 62 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s úvodnou hodnotou), randomizovaných rovnako na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu štúdie bolo ďalších 12 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 po 8 týždňoch).

Pacienti, ktorí po 12 týždňoch alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú indukčnú liečbu dávkou 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávkou 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a potom pokračovali v udržiavacej liečbe príslušným dávkovacím režimom.

*Výsledky účinnosti*

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) po 8 týždňoch a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) po 52 týždňoch u pacientov, ktorí po 8 týždňoch dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miery klinickej remisie podľa PMS po 8 týždňoch u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab sú uvedené v tabuľke 26.

**Tabuľka 26. Klinická remisia po 8 týždňoch podľa PMS**

|  | **Adalimumaba**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **Maximálne 160 mg v týždni 0 a v 1. týždni**  **N** **=** **47** |
| --- | --- | --- |
| Klinická remisia | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  c Nezahŕňa otvorenú indukčnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg)  Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami po 8 týždňoch boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový ukazovateľ | | |

Po 52 týždňoch sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, hojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii po 8 týždňoch a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov po 8 týždňoch u pacientov, ktorí boli liečení adalimumabom dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 27).

**Tabuľka 27. Výsledky účinnosti po 52 týždňoch**

|  | **Adalimumaba**  **Maximálne 40** **mg každý druhý týždeň**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **Maximálne 40** **mg každý týždeň**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Klinická remisia u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinická odpoveď u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Hojenie sliznice u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS po 8 týždňoch | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remisia bez kortikosteroidov u responderov podľa PMS po 8 týždňochc | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň

b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy

Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej indukčnej liečby alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Ďalšie sledované koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s úvodnou hodnotou) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) po 8 týždňoch a 52 týždňoch (tabuľka 28).

**Tabuľka 28. Výsledky sledovaných koncových ukazovateľov podľa indexu PUCAI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **8. týždeň** | |
| **Adalimumaba**  **Maximálne 160** **mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **Maximálne 160** **mg v týždni 0 a 1. týždni**  **N** **=** **47** |
| Klinická remisia podľa indexu PUCAI | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
|  | **52. týždeň** | |
| **Adalimumabd**  **Maximálne 40** **mg každý druhý týždeň**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **Maximálne 40** **mg každý týždeň**  **N** **=** **31** |
| Klinická remisia podľa indexu PUCAI u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

c Nezahŕňa otvorenú indukčnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň

e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg)

Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové ukazovatele

Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za non-respondérov

Spomedzi pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli počas udržiavacej fázy liečení opakovanou indukčnou liečbou, dosiahli po 52 týždňoch klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

*Kvalita života*

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v skóre IMPACT III a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivity (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) opatrovateľa v porovnaní s úvodnými hodnotami.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s úvodnými hodnotami a u pacientov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s úvodnými hodnotami.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

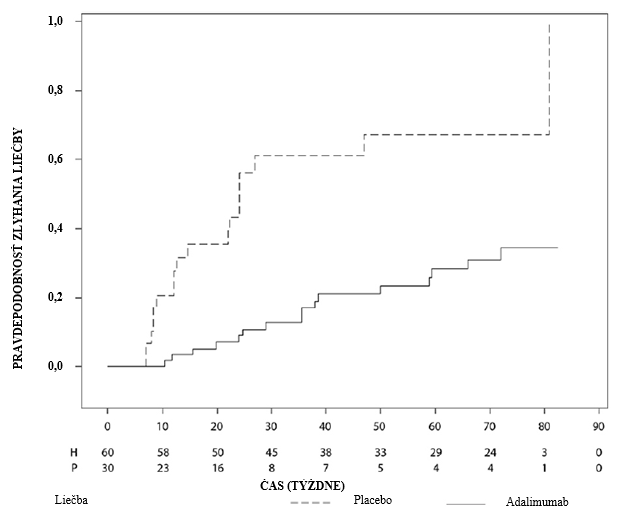
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s 90 pediatrickými pacientmi vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou prednou uveitídou spojenou s JIA, ktorí neodpovedali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti boli liečení buď placebom, alebo 20 mg adalimumabu (pri hmotnosti < 30 kg) alebo 40 mg adalimumabu (pri hmotnosti ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami stanovujúcimi zlyhanie liečby boli zhoršenie alebo pretrvávajúce nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom pretrvávajúcich očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

*Klinická odpoveď*

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2, p < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby sa vyskytlo u menej ako polovice týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je vidieť z miery rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

**Obrázok 2: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii s uveitídou u pediatrických pacientov**



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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 μg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 μg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 μg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

V otvorenej liečbe pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 μg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 μg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 μg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 μg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

Po subkutánnom podávaní s dávkovaním na základe telesnej hmotnosti 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každé dva týždne pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola po 52 týždňoch priemerná najmenšia rovnovážna koncentrácia sérového adalimumabu 5,01 ± 3,28 μg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola po 52 týždňoch priemerná (±SD) najnižšia rovnovážna koncentrácia sérového adalimumabu 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola 3 μg/ml (95 % IS: 1 - 6 μg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 μg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Dospelí

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (Vss) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

U dospelých pacientov so psoriázou bola počas podávania adalimumabu 40 mg každý druhý týždeň v monoterapii priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 μg/ml.

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 μg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 μg/ml.

U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 5,5 μg/ml počas obdobia indukcie. Úvodnou dávkou 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 12 μg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 7 μg/ml sa pozorovali u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorým sa podávala udržovacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 μg/ml.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti‑adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidín

L-histidín hydrochlorid monohydrát

sacharóza

edetát disodný dihydrát

L-metionín

polysorbát 80

voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá liekovka Amsparity sa môže skladovať pri teplotách do maximálne 30 °C po dobu až 30 dní. Injekčná liekovka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 30-dňového obdobia.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) na jednorazové použitie, uzatvorenej gumovou zátkou, hliníkovým krytom a odtrhovacím uzáverom.

1 balenie s 2 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje:

1 injekčnú liekovku (0,8 ml sterilného roztoku), 1 prázdnu sterilnú injekčnú striekačku, 1 ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/002

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Amsparity 40 mg injekčný roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke a jednodávkovom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Reumatoidná artritída

Amsparity v kombinácii s metotrexátom je indikovaná na:

* liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi vrátane metotrexátu.
* liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

Amsparity sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrením sa preukázalo, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Amsparity je v kombinácii s metotrexátom indikovaná na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na jedno alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs; DMARDs). Amsparity sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

*Artritída spojená s entezitídou*

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

Axiálna spondyloartritída

*Ankylozujúca spondylitída (AS)*

Amsparity je indikovaná na liečbu dospelých s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

*Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS*

Amsparity je indikovaná na liečbu dospelých s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi prejavmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo NMR, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná. RTG vyšetrenia preukázali, že adalimumab znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Amsparity je indikovaná na liečbu aktívnej stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú terapiu HS (pozri časti 5.1 a 5.2).

Crohnova choroba

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali; alebo ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby a kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov, alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a/alebo 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprínu (AZA) alebo ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

Uveitída

Amsparity je indikovaná na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

Uveitída u pediatrických pacientov

Amsparity je indikovaná na liečbu chronickej neinfekčnej anteriórnej uveitídy u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú, alebo u ktorých je konvenčná liečba nevhodná.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Amsparity má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Amsparity indikovaná. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Amsparity poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Amsparity, sa má poskytnúť Informačná kartička pre pacienta.

Po riadnom zácviku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať Amsparity, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby Amsparity sa majú optimalizovať iné sprievodné liečby (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

*Reumatoidná artritída*

Odporúčaná dávka Amsparity pre dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby Amsparity má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby Amsparity sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových protizápalových liekov alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede na 40 mg Amsparity každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávkovania na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Prerušenie liečby*

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Dostupné údaje naznačujú, že opätovné podanie adalimumabu po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie malo za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný bezpečnostný profil ako pred prerušením liečby.

*Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

*Psoriáza*

Odporúčané dávkovanie Amsparity u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku Amsparity 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Prínosy a riziká pokračujúcej liečby 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávkovanie môže byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Hidradenitis suppurativa*

Odporúčaný dávkovací režim Amsparity u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). V priebehu liečby Amsparity môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Amsparity používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Amsparity 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu začať (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Crohnova choroba*

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Amsparity u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledované 40 mg v 2. týždni. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 (dávka podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje 80 mg v 2. týždni (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Amsparity a znaky a príznaky choroby sa znova objavia, Amsparity sa môže aj v takom prípade znova podať. Je málo skúsenosti s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg Amsparity každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Amsparity každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4. týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Ulcerózna kolitída*

Odporúčaná úvodná dávka Amsparity u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v týždni 2 (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg Amsparity každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Amsparity každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2 – 8 týždňov liečby. V liečbe Amsparity sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Uveitída*

Odporúčané dávkovanie Amsparity u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotnou Amsparity sú obmedzené. Liečbu Amsparity možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými liekmi. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby Amsparity.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 1 Dávkovanie Amsparity u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 10 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Artritída spojená s entezitídou*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku od 6 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Amsparity sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 2 Dávkovanie Amsparity u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň |

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy*

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu v pediatrickej populácii pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku od 4 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 3 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| 15 kg až < 30 kg | Úvodná dávka 20 mg, potom nasleduje 20 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |
| ≥ 30 kg | Úvodná dávka 40 mg, potom nasleduje 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky |

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba Amsparity, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie adalimumabu u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Amsparity je 80 mg v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa, podávaná subkutánnou injekciou.

U dospievajúcich pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku Amsparity 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Amsparity môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Amsparity používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Amsparity je možné podľa potreby znovu začať.

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri údaje o dospelých pacientoch v časti 5.1).

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 4). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 4 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka od 4. týždňa** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | * 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | * 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni   V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke, môžu byť použité nasledujúce dávky:   * 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni | 40 mg každý druhý týždeň |

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávkovania:

* < 40 kg: 20 mg každý týždeň
* ≥ 40 kg: 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do 12. týždňa, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 5). Amsparity sa podáva ako subkutánna injekcia.

**Tabuľka 5 Dávka Amsparity u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Indukčná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom** |
| < 40 kg | * 80 mg v týždni 0 (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a * 40 mg v 2. týždni (podané ako jedna 40 mg injekcia) | 40 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | * 160 mg v týždni 0 (podané ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a * 80 mg v 2. týždni (podané ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) | 80 mg každý druhý týždeň |

\* Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby s Amsparity vek 18 rokov, majú pokračovať v používaní predpísanej udržiavacej dávky.

U pacientov, ktorí počas 8 týždňov nevykazujú znaky odpovede, je potrebné pokračovanie liečby po uplynutí tohto obdobia starostlivo zvážiť.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Amsparity môže byť dostupná v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 6). Amsparity sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

V prípade uveitídy u pediatrických pacientov nie sú žiadne skúsenosti s liečbou adalimumabom bez súbežnej liečby metotrexátom.

**Tabuľka 6 Dávkovanie Amsparity u pediatrických pacientov s uveitídou**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Dávkovací režim** |
| < 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |
| ≥ 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom |

Keď sa liečba Amsparity začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg u pacientov < 30 kg alebo 80 mg u pacientov ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Amsparity u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 2 roky.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Amsparity môže byť k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Spôsob podávania

Amsparity sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

Amsparity je k dispozícii aj v iných veľkostiach dávky a formách.

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhávanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred, počas a po ukončení liečby Amsparity. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Amsparity sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami, vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a prínosy liečby Amsparity (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Amsparity objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie Amsparity sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré pacientov predisponujú k vzniku infekcie, vrátane použitia súbežnej imunosupresívnej liečby.

*Ťažké infekcie*

Ťažké infekcie, vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaniach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

*Tuberkulóza*

Tuberkulóza, vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Amsparity musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznu infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skríningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do Informačnej kartičky pre pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba Amsparity sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby Amsparity začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Amsparity sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulóznej liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby Amsparity alebo po jej ukončení objavia znaky/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznu infekciu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

*Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonisty TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú znaky a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosť inej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Amsparity sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby Amsparity by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba Amsparity, sa majú podrobne sledovať znaky a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktivácie HBV. U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie Amsparity a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú postupovať pri zvažovaní použitia Amsparity u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému opatrne. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Amsparity. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Amsparity a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nezávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť podávanie Amsparity a začať príslušnú liečbu.

Imunosupresia

V štúdii so 64 pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaniach boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika, existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť prípadné riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku ≤ 18 rokov), vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Amsparity nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred a počas liečby Amsparity. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

V exploratívnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhodobou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopénia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane medicínsky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Amsparity musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak spozorujú znaky a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Amsparity.

Očkovanie

V štúdii s 226 dospelými pacientmi s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou očkovacou látkou a trojzložkovou očkovacou lákou proti chrípke. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými očkovacími látkami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, pokiaľ je to možné, aktualizovať všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými odporúčaniami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov, používajúcich adalimumab, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých očkovacích látok. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhávania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhávaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má Amsparity používať s opatrnosťou. Amsparity je kontraindikovaná pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhávaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhávania, sa liečba Amsparity musí ukončiť.

Autoimunitné procesy

Liečba Amsparity môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby adalimumabom na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Amsparity rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Amsparity ďalej podávať (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súbežnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia adalimumabu a anakinry (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie adalimumabu a iných biologických DMARDs (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií (pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

K dispozícii je len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Amsparity a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti.

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Dostupné údaje naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov je treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

*Polysorbát*

Tento liek obsahuje polysorbát 80. Amsparity 40 mg injekčný roztok obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke a jednodávkovom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbát 80 môže spôsobiť reakcie z precitlivenosti.

*Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Adalimumab sa študoval u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených adalimumabom v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia Amsparity a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia Amsparity a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARDs alebo antagonistov TNF“).

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby sa predišlo gravidite, a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2100) prospektívne zozbieraných údajov z gravidít vystavených adalimumabu, ktoré viedli k živému pôrodu so známymi výsledkami, vrátane viac ako 1500 pacientok vystavených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšenie miery výskytu malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym koncovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným živonarodeným dieťaťom so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych koncových ukazovateľoch zahŕňajúcich spontánne potraty, menšie vrodené chyby, predčasné pôrody, veľkosť dieťaťa pri pôrode a vážne alebo oportúnne infekcie a neboli hlásené žiadne mŕtvonarodené deti alebo malignity. Interpretácia údajov môže byť ovplyvnená metodologickými obmedzeniami štúdie vrátane malej veľkosti vzorky a nerandomizovaného charakteru štúdie.

V štúdií vývojovej toxicity, uskutočnenej na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNFα ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Adalimumab sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to jednoznačne potrebné.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí, narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých očkovacích látok (napr. BCG očkovacia látka) dojčatám, ktoré boli in utero vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené informácie z publikovanej literatúry naznačujú, že adalimumab sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, adalimumab prítomný v materskom mlieku je v koncentráciách 0,1 % až 1 % sérovej hladiny matky. Perorálne podávané proteíny imunoglobulínu G prechádzajú proteolýzou v čreve a majú zlú biologickú dostupnosť. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Adalimumab môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas až 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj s axiálnou spondylartitídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov dostávajúcich adalimumab a 3 801 pacientov dostávajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prinosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

U adalimumabu boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopénie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, stavov podobných lupusu a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti mali nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobnú frekvencii a typako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení na trh a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 nižšie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (\*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

**Tabuľka 7  Nežiaduce účinky**

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** |
| --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy\* | Veľmi časté | Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu) |
| Časté | Systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky),  črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy),  infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpesu zoster),  infekcie ucha,  infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov),  infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie),  infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy),  hubové infekcie,  infekcie kĺbov |
| Menej časté | Neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),  oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidioidomykózy, histoplazmózy a vyvolanej komplexom *Mycobacterium avium*),  bakteriálne infekcie,  infekcie oka,  divertikulitída1 |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)\* | Časté | Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu),  benígne novotvary |
| Menej časté | Lymfóm\*\*,  solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy),  melanóm\*\* |
| Zriedkavé | Leukémia1 |
| Neznáme | Hepatosplenický T-bunkový lymfóm1,  karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)1,  Kapošiho sarkóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému\* | Veľmi časté | Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy),  anémia |
| Časté | Leukocytóza,  trombocytopénia |
| Menej časté | Idiopatická trombocytopenická purpura |
| Zriedkavé | Pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému\* | Časté | Hypersenzitivita,  alergie (vrátane sezónnej alergie) |
| Menej časté | Sarkoidóza1,  vaskulitída |
| Zriedkavé | Anafylaxia1 |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté | Zvýšenie hladiny lipidov |
| Časté | Hypokaliémia,  hyperurikémia,  abnormálne hladiny nátria v krvi,  hypokalciémia,  hyperglykémia,  hypofosfatémia,  dehydratácia |
| Psychické poruchy | Časté | Poruchy nálady (vrátane depresie),  úzkosť,  nespavosť |
| Poruchy nervového systému\* | Veľmi časté | Bolesť hlavy |
| Časté | Parestézie (vrátane hypestézie),  migréna,  kompresia nervového koreňa |
| Menej časté | Cerebrovaskulárna príhoda1,  tremor,  neuropatia |
| Zriedkavé | Sclerosis multiplex,  demyelinizačné poruchy (napr. očná neuritída,  Guillainov-Barrého syndróm)1 |
| Poruchy oka | Časté | Poruchy videnia,  zápal spojiviek,  blefaritída,  opuch oka |
| Menej časté | Dvojité videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté | Závraty |
| Menej časté | Strata sluchu,  tinnitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Časté | Tachykardia |
| Menej časté | Infarkt myokardu1,  arytmia,  kongestívne srdcové zlyhanie |
| Zriedkavé | Zastavenie srdca |
| Poruchy ciev | Časté | Hypertenzia,  návaly horúčavy,  hematóm |
| Menej časté | Aneuryzma aorty,  vaskulárna arteriálna oklúzia,  tromboflebitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína\* | Časté | Astma,  dyspnoe,  kašeľ |
| Menej časté | Pľúcna embólia1,  intersticiálna pľúcna choroba,  chronická obštrukčná choroba pľúc,  pneumonitída,  pleurálny výpotok1 |
| Zriedkavé | Pľúcna fibróza1, |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté | Bolesť brucha,  nauzea a vracanie |
| Časté | Gastrointestinálna hemorágia,  dyspepsia,  gastroezofageálna refluxná choroba,  Sjögrenov syndróm |
| Menej časté | Pankreatitída,  dysfágia,  opuch tváre |
| Zriedkavé | Intestinálna perforácia1 |
| Poruchy pečene a žlčových ciest\* | Veľmi časté | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov |
| Menej časté | Zápal žlčníka a žlčové kamene,  steatóza pečene,  zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi |
| Zriedkavé | Hepatitída  reaktivácia hepatitídy B1  autoimunitná hepatitída1 |
| Neznáme | Zlyhanie pečene1 |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté | Vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky) |
| Časté | Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1,  žihľavka,  tvorba modrín (vrátane purpury),  dermatitída (vrátane ekzému),  onychoklázia,  hyperhidróza,  alopécia1,  svrbenie |
| Menej časté | Nočné potenie,  jazvy |
| Zriedkavé | Multiformný erytém1,  Stevensov‑Johnsonov syndróm1,  angioedém1,  kutánna vaskulitída1,  lichenoidná kožná reakcia1 |
| Neznáme | Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy1 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté | Bolesť kostrových svalov |
| Časté | Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi) |
| Menej časté | Rabdomyolýza,  Systémový lupus erythematosus |
| Zriedkavé | Syndróm podobný lupusu1 |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté | Poškodenie obličiek,  hematúria |
| Menej časté | Noktúria |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania\* | Veľmi časté | Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu) |
| Časté | Bolesť na hrudníku,  opuch,  pyrexia1 |
| Menej časté | Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálného tromboplastínového času),  pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA),  zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi |
| Neznáme | Zvýšenie hmotnosti2 |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Časté | Zhoršené hojenie |
| \* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8  \*\* vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní  1 vrátane údajov zo spontánneho hlásenia  2 Priemerná zmena hmotnosti oproti východiskovej hodnote v prípade adalimumabu sa pohybuje od 0,3 kg do 1,0 kg pri indikáciách u dospelých v porovnaní s (mínus) – 0,4 kg až 0,4 kg v prípade placeba v priebehu 4 až 6-mesačného obdobia liečby. Zvýšenie hmotnosti o 5 až 6 kg bolo pozorované aj v dlhodobých predĺžených štúdiách s priemerným vystavením 1 – 2 roky bez kontrolnej skupiny, najmä u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Mechanizmus skrytý za týmto účinkom nie je jasný, ale môže sa spájať s protizápalovým účinkom adalimumabu. | | |

Hidradenitis suppurativa

Bezpečnostný profil u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Uveitída

Bezpečnostný profil u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom adalimumabu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo aktívna kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

*Infekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadu na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokalizácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonálna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

*Malignity a lymfoproliferatívne poruchy*

V štúdii s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou)neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Navyše neboli pozorované žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientoroka počas štúdií s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní adalimumabu u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. Počas skúšania s adalimumabom u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou neboli u 93 pediatrických pacientov pri expozícii 65,3 pacientorokov pozorované žiadne malignity. V štúdii s adalimumabom v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientoroka pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacientorokov medzi 5291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené predĺžené štúdie so strednou dobou trvania približne 3,3 roka, zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (pozri časť 4.4).

*Autoprotilátky*

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotilátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I - V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protilátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3441 pacientov liečených adalimumabom vyvinuli klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupusová nefritída alebo symptómy postihnutia centrálneho nervového systému.

*Porucha funkcie pečene a žlčových ciest*

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x hornej hranice normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT ≥ 3 x ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenia hladín ALT ≥ 3 x ULN sa nevyskytli v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznoukolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT ≥3 x ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov prišlo k zvýšeniam ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorí boli liečení kontrolou.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN.

V kontrolovaných štúdiách s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeňne od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom skúšaní s adalimumabom fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktoré hodnotilo účinnosť a bezpečnosť udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň (N = 31) a udržiavacej dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň (N = 32), po indukčnej liečbe hmotnosti prispôsobenou dávkou 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 63) alebo po indukčnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebe v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 30), boli pozorované zvýšenia ALT ≥ 3 x ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída, vrátane autoimunitnej hepatitídy.

Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní so samotným adalimumabom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita, obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF-α). ATC kód: L04AB04

Amsparity je biosimilárny liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC50 0,1 - 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNFα. Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Reumatoidná artritída*

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v liečbe reumatoidnej artritídy bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdii I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo sa podávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov injekčne podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdii III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdii boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdii IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahrňujú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdii V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť kombinovanej liečby 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách RA I, II a III a sekundárnym ukazovateľom v štúdii RA IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

*ACR odpoveď*

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 8.

**Tabuľka 8 ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)**

| **Odpoveď** | **RA štúdia Ia\*\*** | | **RA štúdia IIa\*\*** | | **RA štúdia IIIa\*\*** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo/MTXc**  **n = 60** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 63** | **placebo**  **n = 110** | **adalimumabb**  **n = 113** | **placebo/MTXc**  **n = 200** | **adalimumabb/ MTXc**  **n = 207** |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 13,3 % | 65,1 % | 19,1 % | 46,0 % | 29,5 % | 63,3 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 6,7 % | 52,4 % | 8,2 % | 22,1 % | 9,5 % | 39,1 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 9,5 % | 41,5 % |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 6 mesiacov | 3,3 % | 23,8 % | 1,8 % | 12,4 % | 2,5 % | 20,8 % |
| 12 mesiacov | NA | NA | NA | NA | 4,5 % | 23,2 % |
| a RA štúdia i po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch  b 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01, adalimumab *verzus* placebo | | | | | | |

V RA štúdiách I - IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdii III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. 114 z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64 pacientov (79,0%) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1%) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1%) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou (p < 0,001).

V RA štúdiách I - IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 9).

**Tabuľka 9 ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)**

| **Odpoveď** | **MTX**  **n = 257** | **adalimumab**  **n = 274** | **adalimumab/MTX**  **n = 268** | **p-hodnota a** | **p-hodnota‑b** | **p-hodnota c** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ACR 20 |  |  |  |  |  |  |
| 52. týždeň | 62,6 % | 54,4 % | 72,8 % | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| 104. týždeň | 56,0 % | 49,3 % | 69,4 % | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 |  |  |  |  |  |  |
| 52. týždeň | 45,9 % | 41,2 % | 61,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| 104. týždeň | 42,8 % | 36,9 % | 59,0 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 |  |  |  |  |  |  |
| 52. týždeň | 27,2 % | 25,9 % | 45,5 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| 104. týždeň | 28,4% | 28,1 % | 46,6 % | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |
| a p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. 170 z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 154 pacientov (90,6%) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7%) odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0%) odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a adalimumabom (p < 0,001) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanou v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná (p = 0,447). Z 342 pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu adalimumabom v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu adalimumab/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby adalimumabom. Spomedzi týchto pacientov bola u 109 pacientov (63,7 %) hlásená remisia po 10 rokoch.

*Rádiografická odpoveď*

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 10).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

**Tabuľka 10 Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo/MTXa** | **adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň** | **placebo/MTX-adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivostib)** | **p-hodnota** |
| Celkové Sharpovo skóre | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4; 3,8) | < 0,001c |
| Skóre erózie | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | < 0,001 |
| JSNd skóre | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |
| a metotrexát  b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom.  c Na základe analýzy poradia  d Zúženie kĺbovej štrbiny | | | | |

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 11).

**Tabuľka 11 Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V**

|  | **MTX**  **n = 257**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **adalimumab**  **n = 274**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **adalimumab/MTX**  **n = 268**  **(95 % interval spoľahlivosti)** | **p-hodnotaa** | **p-hodnotab** | **p-hodnotac** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 erózie | 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 p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  b p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej liečby adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.  c p-hodnota pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. | | | | | | |

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote ≤ 0,5) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %, p < 0,002, resp. 44,5 %, p < 0,001).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 % v uvedenom poradí.

*Kvalita života a telesné funkcie*

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III vopred určeným primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey - SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - FACIT).

Väčšina jedincov, ktorí dosiahli zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III, a ktorí pokračovali v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie (p < 0,001) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

*Axiálna spondylartritída*

*Ankylozujúca spondylitída (AS)*

V dvoch randomizovaných 24 týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 393 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti nasledovala otvorená fáza, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v 2. týždni a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 12).

**Tabuľka 12 Účinnosť v placebom kontrolovanej AS Štúdii – Štúdia I**

**Redukcia prejavov a príznakov**

| **Odpoveď** | **placebo**  **N = 107** | **adalimumab**  **N = 208** |
| --- | --- | --- |
| ASASa 20 |  |  |
| 2. týždeň 2 | 16 % | 42 %\*\*\* |
| 12. týždeň 12 | 21 % | 58 %\*\*\* |
| 24. týždeň 24 | 19 % | 51 %\*\*\* |
| ASAS 50 |  |  |
| 2. týždeň | 3% | 16%\*\*\* |
| 12. týždeň | 10% | 38%\*\*\* |
| 24. týždeň | 11 % | 35%\*\*\* |
| ASAS 70 |  |  |
| 2. týždeň | 0 % | 7 %\*\* |
| 12. týždeň | 5 % | 23 %\*\*\* |
| 24. týždeň | 8 % | 24 %\*\*\* |
| BASDAIb 50 |  |  |
| 2. týždeň | 4 % | 20 %\*\*\* |
| 12. týždeň | 16 % | 45 %\*\*\* |
| 24. týždeň | 15 % | 42 %\*\*\* |
| \*\*\*,\*\* Štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001, < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24  a Vyhodnotenia ankylozujúcej spondylitídy (Assessments in Ankylosing Spondylitis)  b Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) | | |

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36, tak aj v dotazníku o kvalite života s ankylozujúcou spondylitídou (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL).

Podobné trendy (nie všetky štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

*Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (nr-axSpA). Štúdia nr‑axSpA I hodnotila pacientov s aktívnou nr-axSpA. Štúdia nr-axSpA II bola štúdia s vysadením liečby u pacientov s aktívnou nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila adalimumab 40 mg podávanú každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA(priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAIDs na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v 12. týždni ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 13).

**Tabuľka 13 Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I**

| **Dvojito zaslepená**  **Odpoveď v 12. týždni** | **placebo**  **N = 94** | **adalimumab**  **N = 91** |
| --- | --- | --- |
| ASASa 40 | 15 % | 36 %\*\*\* |
| ASAS 20 | 31 % | 52 %\*\* |
| ASAS 5/6 | 6 % | 31 %\*\*\* |
| ASAS čiastočná remisia | 5 % | 16%\* |
| BASDAIb 50 | 15 % | 35%\*\* |
| ASDASc,d,e | -0,3 | -1,0\*\*\* |
| ASDAS neaktívna choroba | 4 % | 24%\*\*\* |
| hs‑CRPd,f,g | -0,3 | -4,7\*\*\* |
| SPARCCh NMR krížovodriekové kĺbyd,i | -0,6 | -3,2\*\* |
| SPARCC NMR chrbticad,j | -0,2 | -1,8\*\* |
| a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu  b Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  c skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy  d priemerná zmena od východiskovej hodnoty  e n = 91 placebo a n = 87 adalimumab  f C‑reaktívny proteín s vysokou citlivosťou (mg/l)  g n = 73 placebo a n = 70 adalimumab  h Kanadské konzorcium na výskum spondyloartritídy  i n = 84 placebo a adalimumab  j n = 82 placebo a n = 85 adalimumab  \*\*\*, \*\*, \* štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001, < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom. | | |

V otvorenom predĺžení sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a NMR u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. resp. 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ‑S a SF‑36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ‑S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF‑36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

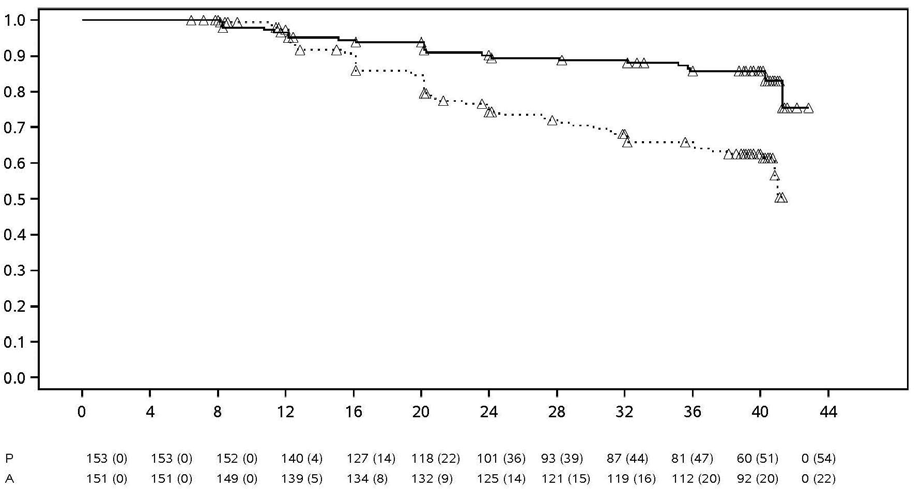
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAIDs alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAIDs kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov.

Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrbtice získaný pomocou NMR alebo na základe zvýšenej hladiny hs-CRP. Pacienti, ktorí dosiahli pretrvávajúcu remisiu počas najmenej 12 týždňov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v týždňoch 16, 20, 24 a 28) počas otvoreného obdobia, boli následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) (N = 152) alebo na podávanie placeba (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do 68. týždňa štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS ≥ 2,1 pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs. 47,1 %, p < 0,001) (obrázok 1).

**Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdii nr-axSpA II**



**PRAVDEPODOBNOSŤ NEPRÍTOMNOSTI VZPLANUTIA**

**1,0**

**0,9**

**0,8**

**0,7**

**0,6**

**0,5**

**0,4**

**0,3**

**0,2**

**0,1**

**0,0**

**ČAS (TÝŽDNE)**

Liečba Placebo Adalimumab ∆ Cenzurované

Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)), A = adalimumab (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)).

Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelenej na vysadenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do týždňa 68 pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumabom, vykazovali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na vysadenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (tabuľka 14).

**Tabuľka 14 Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdii nr-axSpA II**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dvojito zaslepená odpoveď v 68. týždni** | **placebo N = 153** | **adalimumab**  **N = 152** |
| ASASa,b 20 | 47,1 % | 70,4 %\*\*\* |
| ASASa,b 40 | 45,8 % | 65,8 %\*\*\* |
| ASASa čiastočná remisia | 26,8 % | 42,1 %\*\* |
| ASDASc neaktívna choroba | 33,3 % | 57,2 %\*\*\* |
| Čiastočné vzplanutied | 64,1 % | 40,8 %\*\*\* |
| a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu  b Východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie.  c skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy  d Čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 počas 2 po sebe nasledujúcich návštev.  \*\*\*, \*\* Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom. | | |

*Psoriatická artritída*

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, štúdiách PsA I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po dokončení oboch štúdií bolo 383 pacientov zaradených do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u týchto pacientov.

**Tabuľka 15 ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách so psoriatickou artritídou**

**(percento pacientov)**

|  | **PsA štúdia I** | | **PsA štúdia II** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Odpoveď** | **placebo**  **N = 162** | **adalimumab**  **N = 151** | **placebo**  **N = 49** | **adalimumab**  **N = 51** |
| ACR 20 |  |  |  |  |
| 12. týždeň | 14 % | 58 %\*\*\* | 16 % | 39 %\* |
| 24. týždeň | 15 % | 57 %\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 50 |  |  |  |  |
| 12. týždeň | 4 % | 36 %\*\*\* | 2 % | 25 %\*\*\* |
| 24. týždeň | 6 % | 39 %\*\*\* | N/A | N/A |
| ACR 70 |  |  |  |  |
| 12. týždeň | 1 % | 20 %\*\*\* | 0 % | 14 %\* |
| 24. týždeň | 1 % | 23 %\*\*\* | N/A | N/A |
| \*\*\* p < 0,001 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom  \* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom  N/A nevzťahuje sa | | | | |

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola meraná ako zmena oproti východiskovému mTSS (priemer ± SD) 0,8 ± 2,5 v skupine s placebom (v 24. týždni) v porovnaní s hodnotami 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) v skupine s adalimumabom (v 48. týždni).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

*Psoriáza*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď ≥ PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician’s Global Assessment,PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď ≥ PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre Pasi 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“(< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v 16. týždni odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 16 a 17).

**Tabuľka 16 Štúdia I so psoriázou (REVEAL) - Účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 398**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**  **N = 814**  **n (%)** |
| --- | --- | --- |
| ≥ PASI 75a | 26 (6,5) | 578 (70,9)b |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0)b |
| PGA: Čisté/minimálne | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota  b p<0,001, adalimumab verzus placebo | | |

**Tabuľka 17 Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - Účinnosť v 16. týždni**

|  | **placebo**  **N = 53**  **n (%)** | **MTX**  **N = 110**  **n (%)** | **adalimumab 40 mg každý druhý týždeň**  **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:  Čisté/minimálne | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)a,b |
| a p < 0,001 adalimumab verzus placebo  b p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát  c p < 0,01 adalimumab verzus placebo  d p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát | | | |

V štúdii I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6–bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať, a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovali v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke, bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (69,1 % [123/178] pacientov, u ktorých došlo k relapsu, a 88,8 % [95/107] pacientov, u ktorých nedošlo k relapsu v období s vysadenou liečbou). Bezpečnostný profil počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index) sa preukázali významné zlepšenia v 16. týždni v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skór SF-36 v porovnaní s placebom v štúdii I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná od 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V 16. týždni dosiahol PGA "čisté" alebo "takmer čisté" pre ruky a/alebo chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥5 % (40 % pacientov).

**Tabuľka 18 Účinnosť v štúdii IV so psoriázou v 16., 26. a 52. týždni**

| **Koncový ukazovateľ** | **16. týždeň**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **26. týždeň**  **Placebom kontrolovaná štúdia** | | **52. týždeň**  **Otvorená fáza liečby** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 109** | **placebo**  **N = 108** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 109** | **adalimumab**  **40 mg každé dva týždne**  **N = 80** |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0a | 3,4 | 46,6a | 65,0 |
| PGA-F čisté/minimálne a ≥ 2 stupne zlepšenia (%) | 2,9 | 29,7a | 6,9 | 48,9a | 61,3 |
| Percentuálna zmena v celkovom indexe NAPSI (%) | -7,8 | -44,2a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001 adalimumab *verzus* placebo | | | | | |

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

*Hidradenitis suppurativa*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdii u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdii HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súbežné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg každý týždeň.

V štúdii HS‑II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg každý týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg každý týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS‑I a HS‑II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej bol adalimumab 40 mg podávaný každý týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

*Klinická odpoveď*

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response - HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdii HS‑II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

**Tabuľka 19 Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Štúdia HS I** | | **Štúdia HS II** | |
| **placebo** | **adalimumab 40 mg raz týždenne** | **placebo** | **adalimumab 40 mg raz týždenne** |
| Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)a | N = 154  40 (26,0 %) | N = 153  64 (41,8 %) \* | N = 163  45 (27,6 %) | N = 163  96 (58,9 %)\*\*\* |
| ≥ 30 % zníženie bolesti kožeb | 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 verzus placebo  a U všetkých randomizovaných pacientov.  b U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť | | | | |

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň významne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS‑I a HS‑II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenia v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS‑I a HS‑II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou - medikamentózna liečba (TSQM; štúdie HS‑I a HS‑II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF‑36 (štúdia HS‑I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

**Tabuľka 20 Podiel pacientova, ktorí dosiahli HiSCRb v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom raz týždenne v 12. týždni**

|  | **placebo**  **(liečba vysadená)**  **N = 73** | **adalimumab 40 mg**  **každý druhý týždeň**  **N = 70** | **adalimumab 40 mg**  **raz týždenne**  **N = 70** |
| --- | --- | --- | --- |
| 24. týždeň | 24 (32,9 %) | 36 (51,4 %) | 40 (57,1 %) |
| 36. týždeň | 22 (30,1 %) | 28 (40,0 %) | 39 (55,7 %) |
| a Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne.  b Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede. | | | |

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe adalimumabom 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS‑I a HS‑II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg raz týždenne vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

*Crohnova choroba*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn’s Disease Activity Index - CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdii I (CLASSIC I) a v CD štúdii II (GAIN). V CD štúdii I bolo 299 pacientov bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaných do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni, a 40 mg v týždni 0 a 20 mg v 2. týždni. V CD štúdii II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdii III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v 2. týždni. V 4. týždni boli pacienti v štúdii s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni (pokles v CDAI ≥ 70) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do 4. týždňa bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidu bolo povolené po 8. týždni.

Indukcia remisie a percento odpovede v CD štúdii I a CD štúdii II sú uvedené v tabuľke 21.

**Tabuľka 21 Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom** | | | **CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **placebo**  **N = 74** | **adalimumab**  **80/40 mg**  **N = 75** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 76** | **placebo**  **N = 166** | **adalimumab**  **160/80 mg**  **N = 159** |
| Týždeň 4 |  |  |  |  |  |
| Klinická remisia | 12 % | 24 % | 36 %\* | 7 % | 21 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 24 % | 37 % | 49 %\*\* | 25 % | 38 %\*\* |
| Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab *verzus* placebo.  \* p < 0,001  \*\* p < 0,01 | | | | | |

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisií a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 22. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 22 Pretrvávanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|  | **placebo** | **40 mg adalimumabu**  **každý druhý týždeň** | **40 mg adalimumabu**  **každý týždeň** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 3 % (2/66) | 19 % (11/58)\*\* | 15 % (11/74)\*\* |
| **56. týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 12 % | 36 %\* | 41 %\* |
| Klinická odpoveď (CR‑100) | 17 % | 41 %\* | 48 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* p < 0,02 pre adalimumab *verzus* placebo, porovnania párových hodnôt  a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy. | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4 týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, neviedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR‑100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

*Kvalita života*

V CD štúdii I a CD štúdii II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdii III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

*Ulcerózna kolitída*

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa overila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC‑I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8. týždni.

V štúdii UC‑II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v 8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdii UC‑I (18 % vs. 9 %, p = 0,031) a v štúdii UC‑II (17 % vs. 9 %, p = 0,019). U 21 zo 41 pacientov (51 %), ktorí boli v štúdii UC‑II liečení adalimumabom a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC‑II sú zobrazené v tabuľke 23.

**Tabuľka 23 Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC‑II (percento pacientov)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **placebo** | **adalimumab 40 mg**  **každý druhý týždeň** |
| **52. týždeň** | **N = 246** | **N = 248** |
| Klinická odpoveď | 18 % | 30 %\* |
| Klinická remisia | 9 % | 17 %\* |
| Hojenie sliznice | 15 % | 25 %\* |
| Remisia bez steroidov po ≥ 90 dnía | 6 % | 13 %\* |
|  |  |  |
| **8. a 52. týždeň** | **(N = 140)** | **(N = 150)** |
| Udržanie odpovede | 12 % | 24 %\*\* |
| Udržanie remisie | 4 % | 8 %\* |
| Udržanie hojenia sliznice | 11 % | 19 %\* |
| Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1;  Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS] o ≥ 1 alebo absolútny RBS 0 alebo 1;  \* p < 0,05 pre párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom  \*\* p < 0,001 pre párové porovnanie hodnôt u adalimumabu v porovnaní s placebom  a Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy. | | |

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdii UC‑II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v 52. týždni remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdií UC‑I a UC‑II mali možnosť prejsť do otvorenej dlhodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

*Frekvencia hospitalizácií*

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II bola v ramene s adalimumabom pozorovaná nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientorokov v porovnaní s 0,26 pacientorokov v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientorokov v porovnaní s 0,22 pacientorokov.

*Kvalita života*

V štúdii UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ).

*Uveitída*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriórnou uveitídou a panuveitídou, s vylúčením pacientov s izolovanou anteriórnou uveitídou, v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II). Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súbežné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdii UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdii UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczložkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber -AC), hodnotení zákalu sklovca (vitreous haze - VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (best corrected visual acuity - BCVA).

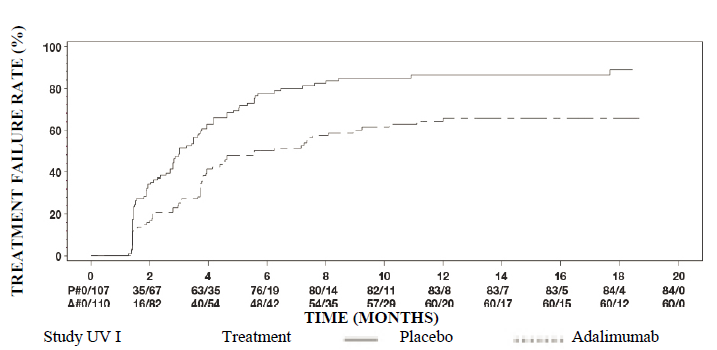
*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

**Tabuľka 24 Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Analýza**  **Liečba** | **N** | **Zlyhanie**  **N (%)** | **Medián času do zlyhania (mesiace)** | **HRa** | **IS 95 % pre HRa** | ***P*-Hodnotab** |
| **Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdii UV I** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36; 0,70 | < 0,001 |
| **Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdii UV II** | | | | | | |
| Primárna analýza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | ‑‑ | ‑‑ | ‑‑ |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NEc | 0,57 | 0,39; 0,84 | 0,004 |
| Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.  a HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.  b 2‑stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.  c NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov. | | | | | | |

**Obrázok 2: Kaplanove‑Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)**



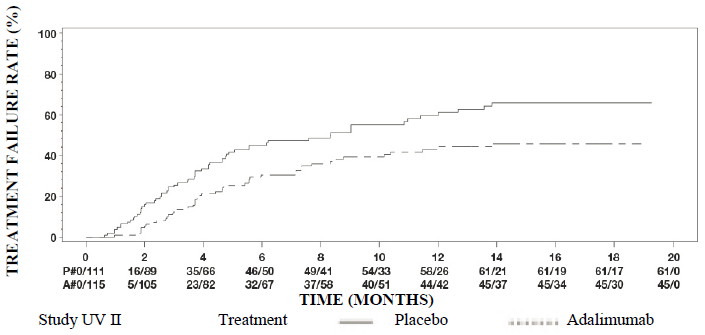
Štúdia UV I

Adalimumab

Placebo

Liečba

**ČAS (MESIACE)**



**MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)**

Adalimumab

Placebo

Liečba

Štúdia UV II

**ČAS (MESIACE)**

Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 424 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 60 pacientov považovaných za nevhodných (napr. v dôsledku odchýlok alebo sekundárnych komplikácií diabetickej retinopatie v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómie) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 364 zostávajúcich pacientov 269 hodnotiteľných pacientov (74 %) dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 216 (80,3 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek v prednej komore ≤ 0,5+, stupeň hodnotenia zákalu sklovca ≤ 0,5+) so súčasnou dávkou steroidov ≤ 7,5 mg denne a 178 (66,2 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v 78. týždni buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o < 5 písmen) u 88,6 % očí. Údaje po 78 týždňoch boli vo všeobecnosti konzistentné s týmito výsledkami, ale po tomto čase klesol celkový počet zaradených subjektov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdii, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

*Kvalita života*

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ‑25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdii UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdii UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

Počas liečby adalimumabom sa môžu vyvinúť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmý vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída (JIA)*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom juvenilnej idiopatickej artritídy, ktoré mali rôzne typy nástupu JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom a rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (vo veku 4 – 17 rokov) s polyartikulárnou JIA. V otvorenej úvodnej fáze (OL LI) boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, liečení MTX (metotrexát) alebo neliečení MTX. Pacienti, ktorí boli v skupine neliečených MTX, neboli nikdy liečení MTX alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred liečbou skúšaným liekom. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI boli všetci pacienti liečení adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú používali vo fáze OL LI.

**Tabuľka 25 Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú používali vo fáze OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Veková skupina** | **Počet pacientov v úvode**  **n (%)** | **Minimálna, stredná a maximálna dávka** |
| 4 až 7 rokov | 31 (18,1) | 10, 20 a 25 mg |
| 8 až 12 rokov | 71 (41,5) | 20, 25 a 40 mg |
| 13 až 17 rokov | 69 (40,4) | 25, 40 a 40 mg |

Pacienti, ktorí v 16. týždni dosiahli pediatrickú odpoveď ACR 30, boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a boli liečení každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď adalimumabom v dávke 24 mg/m2 až do maximálne 40 mg, alebo placebom. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií pediatrickej odpovede ACR o ≥ 30 % oproti úvodnej hodnote, ≥ 2 aktívne kĺby a zlepšenie nie viac ako 1 zo 6 kritérií o > 30 %. Po 32 týždňoch alebo po vzplanutí ochorenia boli pacienti vhodní na zaradenie do predĺženej otvorenej fázy.

**Tabuľka 26 Odpovede Ped ACR 30 v štúdii s JIA**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Skupina** | **MTX** | | **Bez MTX** | |
| **Fáza** |  | |  | |
| OL‑LI 16 týždňov |  | |  | |
| Odpoveď Ped ACR 30 (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Hodnotenie účinnosti | | | | |
| Dvojito zaslepená, 32 týždňov | Adalimumab/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Adalimumab  (N = 30) | Placebo  (N = 28) |
| Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňaa (n/N) | 36,8 % (14/38) | 64,9 % (24/37)b | 43,3 % (13/30) | 71,4 % (20/28)c |
| Priemerný čas do vzplanutia ochorenia | > 32 týždňov | 20 týždňov | > 32 týždňov | 14 týždňov |
| a odpovede Ped ACR 30/50/70 v 48. týždni dosiahlo významne viac pacientov ako v skupine pacientov liečených placebom  b p = 0,015  c p = 0,031 | | | | |

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a dosiahli odpoveď v 16. týždni (n = 144), pretrvávali pediatrické odpovede ACR 30/50/70/90 až počas šiestich rokov fázy OLE. Všetkých 19 pacientov, z ktorých 11 bolo na začiatku štúdie vo veku 4 až 12 rokov a 8 vo veku 13 až 17 rokov, bolo liečených počas 6 rokov alebo dlhšie.

Celkové odpovede boli všeobecne lepšie a protilátky sa vyvinuli u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX, v porovnaní s adalimumabom v monoterapii. Berúc do úvahy tieto výsledky, adalimumab sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie v monoterapii u pacientov, u ktorých je používanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v otvorenej multicentrickej štúdii u 32 detí (vo veku 2 – < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou polyartikulárnou JIA. Pacienti boli liečení 24 mg adalimumabu/m2 telesného povrchu (Body Surface Area, BSA) až maximálne 20 mg každý druhý týždeň v jednej dávke subkutánnou injekciou aspoň po dobu 24 týždňov. V priebehu štúdie väčšina pacientov používala súbežne MTX, menej často bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni dosiahlo odpoveď PedACR 30 93,5 %, resp. 90,0 % pacientov. Podiel pacientov s PedACR 50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 %, resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. U pacientov, ktorí odpovedali (pediatrická odpoveď ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), pediatrické odpovede ACR 30 pretrvávali po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí boli liečení adalimumabom po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 pacientov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

*Artritída spojená s entezitídou*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu adalimumabom v dávke 24 mg/m2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na liečbu placebom každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label, OL) fáza, počas ktorej boli pacienti liečení adalimumabom 24 mg/m2 BSA až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote po 12 týždňoch v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie z dôvodu deformít alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bola dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o -62,6 % (medián percentuálnej zmeny -88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou pretrvávalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa u 26 z 31 (84 %) pacientov v skupine liečenej adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest s entezitídou, počet bolestivých kĺbov (tender joint count, TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count, SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician’s Global Assessment, PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy telesného povrchu (BSA) alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo indexom plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti boli liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexátom 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu odpoveď, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň alebo MTX.

**Tabuľka 27 Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni**

|  | **MTXa**  **N = 37** | **Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň**  **N = 38** |
| --- | --- | --- |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: čisté/minimálnec | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotrexát  b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX  c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg verzus MTX | | |

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, mali liečbu prerušenú po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly ochorenia (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň počas ďalších 16 týždňov a miery odpovede pozorované pri opakovanej liečbe boli podobné ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: odpoveď PASI 75 78,9 % (15 z 19 pacientov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 pacientov).

V otvorenej časti štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania s adalimumabom u dospievajúcich pacientov s HS. Účinnosť adalimumabu pri liečbe dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedá na základe preukázanej účinnosti a vzťahu expozície a odpovede u dospelých pacientov s HS a pravdepodobnosti, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinky lieku sú do značnej miery podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti indukčnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (Pediatric Crohn’s Disease Activity Index, PCDAI) so skóre > 30. U týchto pacientov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Pacienti mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci pacienti boli v otvorenej fáze liečení indukčnou liečbou dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni pacienti ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg pacienti < 40 kg.

V 4. týždni boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 na základe ich vtedajšej telesnej hmotnosti buď na dávkovací režim s nízkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je to uvedené v tabuľke 28.

**Tabuľka 28 Udržiavacia liečba**

| **Hmotnosť pacienta** | **Nízka dávka** | **Štandardná dávka** |
| --- | --- | --- |
| < 40 kg | 10 mg každý druhý týždeň | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg | 20 mg každý druhý týždeň | 40 mg každý druhý týždeň |

*Výsledky účinnosti*

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii bola klinická remisia po 26 týždňoch definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 29. Percentá pacientov s vysadením kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 30.

**Tabuľka 29 Štúdia s CD u pediatrických pacientov – Klinická remisia a klinická odpoveď podľa PCDAI**

|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **p-hodnota\*** |
| --- | --- | --- | --- |
| **26. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 38,7 % | 28,4 % | 0,075 |
| Klinická odpoveď | 59,1 % | 48,4 % | 0,073 |
| **52. týždeň** |  |  |  |
| Klinická remisia | 33,3 % | 23,2 % | 0,100 |
| Klinická odpoveď | 41,9 % | 28,4 % | 0,038 |
| \* p-hodnoty pre porovnanie štandardnej dávky a nízkej dávky | | | |

**Tabuľka 30 Štúdia s CD u pedatrických pacientov – Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **p-hodnota1** |
| **Vysadenie kortikosteroidov** | **N = 33** | **N = 38** |  |
| 26. týždeň | 84,8 % | 65,8 % | 0,066 |
| 52. týždeň | 69,7 % | 60,5 % | 0,420 |
| **Vysadenie imunomodulátorov2** | **N = 60** | **N = 57** |  |
| 52. týždeň | 30,0 % | 29,8 % | 0,983 |
| **Remisia fistúl3** | **N = 15** | **N = 21** |  |
| 26. týždeň | 46,7 % | 38,1 % | 0,608 |
| 52. týždeň | 40,0 % | 23,8 % | 0,303 |
| 1 p-hodnoty pre porovnanie štandardnej dávky a nízkej dávky.  2 imunosupresívna liečba mohla byť ukončená najskôr v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára, ak pacient spĺňal kritérium klinickej odpovede  3 definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve | | | |

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu oproti východiskovému stavu po 26 a 52 týždňoch boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovými hodnotami boli pozorované u oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

*Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v štúdii zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí boli v čase zaradenia do skúšania na liečbe kortikosteroidmi, mohli od 4. týždňa dávku kortikosteroidov postupne znižovať.

V indukčnom období štúdie bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu štúdie bolo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli zaradení v indukčnej fáze, liečených v otvorenej časti adalimumabom v indukčnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

Po 8 týždňoch bolo 62 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s úvodnou hodnotou), randomizovaných rovnako na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu štúdie bolo ďalších 12 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placeba, neboli však zahrnutí do potvrdzujúcej analýzy účinnosti.

Vzplanutie ochorenia bolo definované ako zvýšenie PMS najmenej o 3 body (u pacientov s PMS 0 až 2 v 8. týždni), najmenej o 2 body (u pacientov s PMS 3 až 4 v 8. týždni) alebo aspoň o 1 bod (u pacientov s PMS 5 až 6 po 8 týždňoch).

Pacienti, ktorí po12 týždňoch alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú indukčnú liečbu dávkou 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávkou 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a potom pokračovali v udržiavacej liečbe príslušným dávkovacím režimom.

*Výsledky účinnosti*

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi štúdie boli klinická remisia podľa PMS (definovaná ako PMS ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) po 8 týždňoch a klinická remisia podľa FMS (Full Mayo Score, celkové Mayo skóre) (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 a žiadne individuálne podskóre > 1) po 52 týždňoch u pacientov, ktorí po 8 týždňoch dosiahli klinickú odpoveď podľa PMS.

Miery klinickej remisie podľa PMS po 8 týždňovh u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich adalimumab sú uvedené v tabuľke 31.

**Tabuľka 31. Klinická remisia po 8 týždňoch podľa PMS**

|  | **Adalimumaba**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **Maximálne 160 mg v týždni 0 a v 1. týždni**  **N** **=** **47** |
| --- | --- | --- |
| Klinická remisia | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  c Nezahŕňa otvorenú indukčnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg)  Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami po 8. týždňoch boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový ukazovateľ | | |

Po 52 týždňoch sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, hojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď po 8 týždňoch, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii po 8 týždňoch a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov po 8 týždňoch u pacientov, ktorí boli liečení adalimumabom dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 32).

**Tabuľka 32. Výsledky účinnosti po 52 týždňoch**

|  | **Adalimumaba**  **Maximálne 40** **mg každý druhý týždeň**  **N** **=** **31** | **Adalimumabb**  **Maximálne 40** **mg každý týždeň**  **N** **=** **31** |
| --- | --- | --- |
| Klinická remisia u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinická odpoveď u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Hojenie sliznice u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS po 8 týždňoch | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remisia bez kortikosteroidov u responderov podľa PMS po 8 týždňochc | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |

a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň

b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy

Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej indukčnej liečby alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Ďalšie sledované koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali klinickú odpoveď podľa indexu aktivity ulceróznej kolitídy u pediatrických pacientov (PUCAI) (definovaná ako pokles PUCAI ≥ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) po 8 týždňoch a 52 týždňoch (tabuľka 33).

**Tabuľka 33. Výsledky sledovaných koncových ukazovateľov podľa indexu PUCAI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **8. týždeň** | |
| **Adalimumaba**  **Maximálne 160** **mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  **N** **=** **30** | **Adalimumabb,c**  **Maximálne 160** **mg v týždni 0 a 1. týždni**  **N** **=** **47** |
| Klinická remisia podľa indexu PUCAI | 10/30 (33,3 %) | 22/47 (46,8 %) |
| Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI | 15/30 (50,0 %) | 32/47 (68,1 %) |
|  | **52. týždeň** | |
| **Adalimumabd**  **Maximálne 40** **mg každý druhý týždeň**  **N** **=** **31** | **Adalimumabe**  **Maximálne 40** **mg každý týždeň**  **N** **=** **31** |
| Klinická remisia podľa indexu PUCAI u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinická odpoveď podľa indexu PUCAI u responderov podľa PMS po 8 týždňoch | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |

a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

c Nezahŕňa otvorenú indukčnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň

e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň

Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg)

Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové ukazovatele

Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým ukazovateľom v 52. týždni považovali za non-respondérov.

Spomedzi pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli počas udržiavacej fázy liečení opakovanou indukčnou liečbou, dosiahli po 52 týždňoch klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

*Kvalita života*

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v skóre IMPACT III a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivity (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) opatrovateľa v porovnaní s úvodnými hodnotami.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s úvodnými hodnotami a u pacientov s vysokou udržiavacou dávkou maximálne 40 mg (0,6 mg/kg) každý týždeň bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti v porovnaní s úvodnými hodnotami.

*Uveitída u pediatrických pacientov*

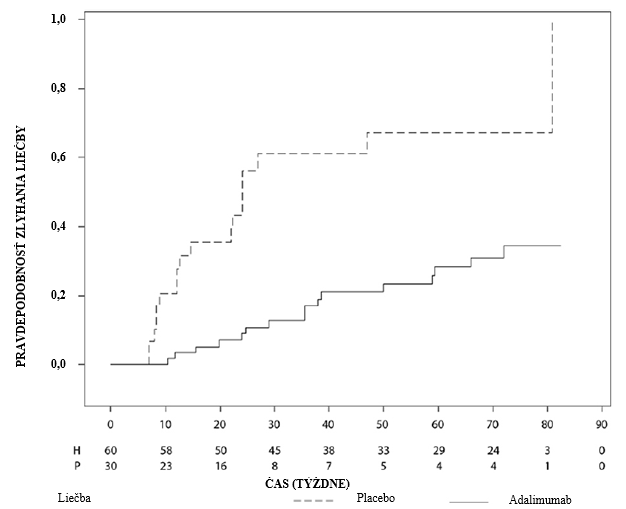
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s 90 pediatrickými pacientmi vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou prednou uveitídou spojenou s JIA, ktorí neodpovedali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti boli liečení buď placebom, alebo 20 mg adalimumabu (pri hmotnosti < 30 kg) alebo 40 mg adalimumabu (pri hmotnosti ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami stanovujúcimi zlyhanie liečby boli zhoršenie alebo pretrvávajúce nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom pretrvávajúcich očných komorbidít alebo zhoršenie očných komorbidít, nepovolené používanie súbežne podávaných liekov a prerušenie liečby na dlhší čas.

*Klinická odpoveď*

Adalimumab významne oddialil čas do zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 3, p < 0,0001 z logaritmického testu poradí). Medián času do zlyhania liečby bol 24,1 týždňa u pacientov liečených placebom, zatiaľ čo medián času do zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom nebolo možné stanoviť, pretože zlyhanie liečby sa vyskytlo u menej ako polovice týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je vidieť z miery rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

**Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii s uveitídou u pediatrických pacientov**



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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenóznych dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem (Vss) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola priemerná sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave (hodnoty merané v týždňoch 20 až 48) 5,6 ± 5,6 μg/ml (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7 % CV) so súbežným metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou JIA, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo 4 roky a viac a mali hmotnosť < 15 kg, ktorým bol podávané dávky adalimumabu 24 mg/m2, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m2 (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave 8,8 ± 6,6 μg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 11,8 ± 4,3 μg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň dospelým pacientom s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou bola v 68. týždni priemerná (±SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 8,0 ±4,6 μg/ml.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 5 μg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou priemerná najnižšia (± SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 μg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 μg/ml.

Expozícia adalimumabu u dospievajúcich pacientov s HS sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Odporúčaná dávkovacia schéma u dospievajúcich s HS je 40 mg každý druhý týždeň. Pretože expozícia adalimumabu môže byť ovplyvnená telesnou hmotnosťou, u dospievajúcich s vyššou telesnou hmotnosťou a nedostatočnou odpoveďou môže byť prospešné dávkovanie 40 mg každý týždeň, ktoré je odporúčané pre dospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 μg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 μg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 μg/ml.

V otvorenej liečbe padiatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1:1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg každý druhý týždeň (every other week; eow)) alebo nízkou dávkou (20/10 mg každý druhý týždeň (every other week - eow)) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie (± SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli 15,7 ± 6,6 μg/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a 10,6 ± 6,1 μg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie (±SD) koncentrácie adalimumabu 9,5 ± 5,6 μg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5 ± 2,2 μg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne boli v 52. týždni priemerné (±SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka adalimumabu 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka adalimumabu 80 mg v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 μg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 μg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podávaní s dávkovaním na základe telesnej hmotnosti 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každé dva týždne pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola po 52 týždňoch priemerná najmenšia rovnovážna koncentrácia sérového adalimumabu 5,01 ± 3,28 μg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola po 52 týždňoch priemerná (±SD) najnižšia rovnovážna koncentrácia sérového adalimumabu 15,7 ± 5,60 μg/ml.

U dospelých pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 μg/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predpovedala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, pediatrickou Crohnovou chorobou a artritídou spojenou s entezitídou). Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii týkajúce sa použitia úvodnej dávky u detí < 6 rokov. Predpokladané expozície naznačujú, že za neprítomnosti metotrexátu môže viesť úvodná dávka k počiatočnému zvýšeniu systémovej expozície.

Populačné farmakokinetické a farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie a simulácia predpovedali porovnateľnú expozíciu a účinnosť adalimumabu u pacientov liečených 80 mg každý druhý týždeň v porovnaní so 40 mg každý týždeň (vrátane dospelých pacientov s RA, HS, UC, CD alebo Ps, dospievajúcich pacientov s HS a pediatrických pacientov ≥ 40 kg s CD a UC).

Vzťah expozícia – odpoveď u pediatrickej populácie

Na základe údajov z klinických štúdií u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentráciami a odpoveďou PedACR 50. Zrejmá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá produkuje polovicu maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola 3 μg/ml (95 % IS: 1 - 6 μg/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čisté alebo minimálne. Hodnoty PASI 75 aj PGA čisté alebo minimálne rástli so zvyšujúcimi sa koncentráciami adalimumabu s podobnou zrejmou EC50 približne 4,5 μg/ml (95 % IS 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, anti‑adalimumab antibodies - AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje, na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdii embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 - 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

L-histidín

L-histidín hydrochlorid monohydrát

sacharóza

edetát disodný dihydrát

L-metionín

polysorbát 80

voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Amsparity sa môžu skladovať pri teplote do maximálne 30 °C po dobu až 30 dní. Injekčná striekačka alebo pero sa musia chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužijú v priebehu tohto 30‑dňového obdobia.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnená injekčná striekačka (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi, pričom každá naplnená injekčná striekačka je v blistri.
* 2 naplnené injekčne striekačky (0,8 ml sterilného roztoku) so 2 alkoholom napustenými tampónmi, pričom každá naplnená injekčná striekačka je v blistri.
* 4 naplnené injekčne striekačky (0,8 ml sterilného roztoku) so 4 alkoholom napustenými tampónmi, pričom každá naplnená injekčná striekačka je v blistri.
* 6 naplnených injekčných striekačiek (0,8 ml sterilného roztoku) so 6 alkoholom napustenými tampónmi, pričom každá naplnená injekčná striekačka je v blistri.

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku. Injekčná striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (chlórbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnené pero (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi.
* 2 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku) so 2 alkoholom napustenými tampónmi.
* 4 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku) so 4 alkoholom napustenými tampónmi.
* 6 naplnených pier (0,8 ml sterilného roztoku) so 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. septembra 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. Podmienky alebo obmedzenia týkajúce sa bezpečného a účinného používania lieku**

# A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Wyeth BioPharma

Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

One Burtt Road

Andover, MA 01810

USA

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

# B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

# C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

# D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
* **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Informačná kartička pre pacienta (dospelí a pediatrickí pacienti) obsahuje nasledujúce kľúčové prvky:

- infekcie vrátane tuberkulózy

- rakovina

- problémy s nervovým systémom

- očkovania

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholom napustené tampóny

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Amsparity 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Amsparity 20 mg injekcia

adalimumab

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

20 mg/0,4 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok

adalimumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

Obsahuje 2 škatuľky, z ktorých každá je určená na jednorazové injekčné podanie

**Každá škatuľka obsahuje:**

1 injekčnú liekovku

1 sterilnú injekčnú striekačku

1 sterilnú ihlu

1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku

2 alkoholom napustené tampóny

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na pediatrické použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok

adalimumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný monohydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka

1 sterilná injekčná striekačka

1 sterilná ihla

1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku

2 alkoholom napustené tampóny

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na pediatrické použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcia

adalimumab

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

40 mg/0,8 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené injekčné striekačky

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené injekčné striekačky

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených injekčných striekačiek

6 alkoholom napustených tampónov

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Amsparity 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**TEXT NA BLISTRI ZÁSOBNÍKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Amsparity 40 mg injekcia

adalimumab

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

40 mg/0,8 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

adalimumab

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

2 naplnené perá

2 alkoholom napustené tampóny

4 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

6 naplnených pier

6 alkoholom napustených tampónov

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Podkožné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Amsparity 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA PERE**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Amsparity 40 mg injekcia

adalimumab

s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

40 mg/0,8 ml

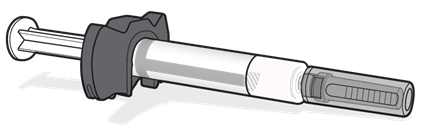
**6. INÉ**

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke**

adalimumab



**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Lekár vášho dieťaťa vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Amsparity a počas liečby Amsparity. Vy alebo vaše dieťa majte túto Informačnú kartičku pre pacientavždy pri sebe.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.
* Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vaše dieťa.
* Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Amsparity a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Amsparity
3. Ako používať Amsparity
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Amsparity
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Amsparity a na čo sa používa**

Amsparity obsahuje účinnú látku adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Amsparity je určená na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

* + polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
  + pediatrická artritída spojená s entezitídou
  + ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
  + Crohnova choroba u pediatrických pacientov
  + uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Amsparity adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je iná bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Prostredníctvom pripojenia na TNFα Amsparity blokuje jeho účinok a znižuje zápal pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Amsparity sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Amsparity.

Pediatrická artritída spojená s entezitídou

Pediatrická artritída spojená s entezitídou je zapálové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Amsparity sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Amsparity.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež mať vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Amsparity sa používa na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku 4 až 17 rokov, u ktorých lieky aplikované na kožu a liečba UV svetlom buď neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Amsparity sa používa na liečbu Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Ak má vaše dieťa Crohnovu chorobu, bude najprv dostávať iné lieky. Ak vaše dieťa nebude dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostane na zmiernenie prejavov a príznakov svojej Crohnovej choroby Amsparity.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Amsparity pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Amsparity sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Amsparity**

**Nepoužívajte Amsparity**

* + ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  + ak má vaše dieťa závažnú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy, sepsy (otravy krvi) alebo oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie, ktoré sa spájajú s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
  + ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať detského lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

**Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára vášho dieťaťa alebo na lekárnika predtým, ako začnete používať Amsparity.

Je dôležité, aby ste si vy a lekár vášho dieťaťa zaznamenávali názvy a čísla šarží liekov dieťaťa.

Alergické reakcie

* + Ak má vaše dieťa alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Amsparity a ihneď kontaktujte vášho detského lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* + Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie na jednej časti tela (napríklad vred na nohe), poraďte sa s detským lekárom predtým, ako začne používať Amsparity. Ak si nie ste istý, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.
  + V priebehu liečby Amsparity môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekčné organizmy) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára svojho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa môže odporúčať dočasné zastavenie liečby Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

* + Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, detský lekár vaše dieťa vyšetrí pred začiatkom liečby Amsparity na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie a výsledky týchto vyšetrení sa zaznačia do Informačnej kartičky pre pacienta vášho dieťaťa.
  + Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi svojho dieťaťa, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Amsparity.
  + Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo liečbu na prevenciu tuberkulózy.
  + Ak sa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi vášho dieťaťa.

Cestovateľská/opakujúca sa infekcia

* + Oznámte lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa žije alebo cestuje do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
  + Oznámte lekárovi vášho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
  + Vy a váš detský lekár by ste počas liečby vášho dieťaťa Amsparity mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa, ak má vaše dieťa príznaky infekcií, také ako horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Hepatitída B

* Informujte lekára vášho dieťaťa, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak má aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa má vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV infekciu u ľudí, ktorí sú prenášačmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* + Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte prosím svojho detského lekára, že používa Amsparity. Lekár vášho dieťaťa môže odporúčať dočasné prerušenie liečby Amsparity.

Demyelinizačné ochorenie

* + Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), detský lekár rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Amsparity alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.

Očkovanie

* + Určité očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia, čo môže spôsobiť infekcie a nesmú sa podávať počas liečby Amsparity. Predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to s lekárom vášho dieťaťa. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Amsparity. Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Amsparity, jej dieťatko môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do päť mesiacov od poslednej dávky Amsparity, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťatka a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Amsparity, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťatko dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Srdcové zlyhávanie

* + Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhávanie a je liečené Amsparity, musí detský lekár starostlivo sledovať stav jeho srdcového zlyhávania. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára vášho dieťaťa.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* + Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára vášho dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

* + Pri používaní adalimumabu alebo iných TNFα blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krvinky a kostnú dreň). Ak vaše dieťa používa Amsparity, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára vášho dieťaťa v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s Amsparity azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
  + Okrem toho sa u pacientov užívajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak sa zmení vzhľad existujúcich markerov alebo oblastí poškodenia, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa.
  + U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s jeho lekárom o tom, či je pre neho vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* + V zriedkavých prípadoch môže liečba Amsparity viesť k vzniku syndrómu podobnému lupusu. Kontaktujte lekára vášho dieťaťa, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Iné lieky a Amsparity**

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Amsparity sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Vaše dieťa nemá používať Amsparity s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko závažnej infekcie. Kombinovanie adalimumabu a iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom predtým, ako začne používať tento liek.

Amsparity sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Ak vaša dcéra dostávala Amsparity počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Amsparity, ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Amsparity môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Amsparity obsahuje polysorbát 80**

Tento liek obsahuje 0,08 mg polysorbátu 80 v každej 0,4 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vaše dieťa má nejaké známe alergie.

**Amsparity obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,4 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Amsparity**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal lekár vášho dieťaťa, zdravotná sestra alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Amsparity pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledovnej tabuľke. Lekár môže predpísať inú silu Amsparity, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie).

| **Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | 40 mg každý druhý týždeň | Neaplikovateľné |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Neaplikovateľné |

| **Pediatrická artritída spojená s entezitídou** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | 40 mg každý druhý týždeň | Neaplikovateľné |
| Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Neaplikovateľné |

| **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o týždeň neskôr.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Neaplikovateľné |
| Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg | Prvá dávka 20 mg, potom 20 mg o týždeň neskôr.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Neaplikovateľné |

| **Crohnova choroba u pediatrických pacientov** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg, potom 40 mg o dva týždne neskôr.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať prvú dávku 160 mg a potom 80 mg o dva týždne neskôr.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg | Prvá dávka 40 mg a potom 20 mg o dva týždne neskôr.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg a potom 40 mg o dva týždne neskôr.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň. |

| **Uveitída u pediatrických pacientov** | | |
| --- | --- | --- |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň.  Amsparity sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | 40 mg každý druhý týždeň | Lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň.  Amsparity sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod ako podať injekciu Amsparity, návod na použitie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.**

**Ak použijete viac Amsparity, ako máte**

Ak ste náhodne injekčne podali Amsparity častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a vysvetlite im, že vaše dieťa dostalo viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

**Ak zabudnete použiť Amsparity**

Ak dieťaťu zabudnete dať injekciu Amsparity, musíte mu podať nasledujúcu dávku Amsparity čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku dieťaťu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

**Ak vaše dieťa prestane používať Amsparity**

Rozhodnutie prestať používať Amsparity je potrebné prekonzultovať s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení liečby sa môžu vášmu dieťaťu vrátiť príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Amsparity.

**Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,** ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov:

* závažná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
* opuchnutá tvár, ruky, nohy;
* problémy s dýchaním, prehĺtaním;
* dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh.

**Povedzte lekárovi čo najskôr,** ako je možné, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

* znaky a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
* príznaky nervových problémov, ako tŕpnutie, znecitlivenie, zdvojené videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
* príznaky rakoviny kože, ako opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané znaky a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali s adalimumabom:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
* infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, zvýšenej tvorby hlienu v nose, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
* bolesť hlavy;
* bolesť brucha;
* nevoľnosť a vracanie;
* vyrážka;
* bolesť svalov alebo kĺbov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
* infekcie ucha;
* infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
* infekcie reprodukčného systému;
* infekcie močového ústrojenstva;
* mykotické infekcie;
* infekcie kĺbov;
* nezhubné nádory;
* rakovina kože;
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
* dehydratácia;
* výkyvy nálady (vrátane depresie);
* úzkosť;
* poruchy spánku;
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
* migréna;
* príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
* poruchy zraku;
* zápal oka;
* zápal očného viečka a opuch oka;
* závrat (pocit točenia miestnosti);
* pocit rýchleho tlkotu srdca;
* vysoký krvný tlak;
* návaly horúčavy;
* hematóm (tuhý opuch so zrazenou krvou);
* kašeľ;
* astma;
* dýchavičnosť;
* krvácanie do tráviaceho traktu;
* porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
* refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
* Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
* svrbenie;
* svrbivá vyrážka;
* tvorba modrín;
* zápal kože (napr. ekzém);
* lámanie nechtov na rukách a nohách;
* zvýšené potenie;
* vypadávanie vlasov;
* vznik alebo zhoršenie psoriázy;
* svalové kŕče;
* krv v moči;
* ťažkosti s obličkami;
* bolesť na hrudníku;
* edém (hromadenie tekutiny v tele, ktoré vedie k opuchu postihnutého tkaniva);
* horúčka;
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
* zhoršené hojenie.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne (nezvyčajné) infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
* neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
* infekcie oka;
* bakteriálne infekcie;
* diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
* rakovina vrátane rakoviny, ktorá postihuje lymfatický systém (lymfóm), a melanómu (typ rakoviny kože);
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
* vaskulitída (zápal krvných ciev);
* tremor (trasenie);
* neuropatia (poškodenie nervov);
* mozgová príhoda;
* dvojité videnie;
* strata sluchu, hučanie v ušiach;
* pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
* srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
* infarkt myokardu;
* vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
* ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
* pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
* pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pohrudnicovej dutine);
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
* ťažkosti s prehĺtaním;
* edém tváre (opuch tváre);
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
* stukovatená pečeň (hromadenie tuku v pečeňových bunkách);
* nočné potenie;
* jazvy;
* abnormálne narušenie svalov;
* systémový lupus erythematosus (imunitná porucha zahŕňajúca zápal kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
* prerušovaný spánok;
* impotencia;
* zápaly.

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
* ťažká alergická reakcia so šokom;
* skleróza multiplex;
* nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu do oka a Guillainov-Barrého syndróm, čo je stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
* zastavenie činnosti srdca;
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
* perforácia tenkého čreva (prederavenie steny čreva);
* hepatitída (zápal pečene);
* reaktivácia infekcie hepatitídy B;
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
* Stevensov-Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovými vyrážkami);
* edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
* multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
* syndróm podobný lupusu;
* angioedém (lokalizovaný opuch kože);
* lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

* hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, ktorá je často smrteľná);
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
* Kapošiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpetickým vírusom 8. Kapošiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje ako purpurovočervené škvrny na koži.
* zlyhanie pečene;
* zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
* prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty červených krviniek;
* zvýšené hodnoty tukov v krvi;
* zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* zvýšené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty krvných doštičiek;
* zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
* abnormálne hladiny sodíka v krvi;
* znížené hodnoty vápnika v krvi;
* znížené hodnoty fosfátov v krvi;
* zvýšené hladiny cukru v krvi;
* zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
* prítomnosť autoprotilátok v krvi;
* nízka hladina draslíka v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Amsparity**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku/blistri/škatuľke po EXP.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad, ak cestujete) môžete jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas maximálne 30 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Hneď ako striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Amsparity obsahuje**

* Liečivo je adalimumab.
* Ďalšími zložky sú L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Amsparity obsahuje sodík“).

**Ako vyzerá naplnená injekčná striekačka Amsparity a obsah balenia**

Amsparity 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na pediatrické použitie sa dodáva ako sterilný roztok 20 mg adalimumabu rozpustený v 0,4 ml roztoku.

Amsparity naplnená injekčná striekačka je sklenená injekčná striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok adalimumabu.

Amsparity naplnená injekčná striekačka je k dispozícii ako balenie, ktoré obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Amsparity sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ:+357 22 817690 |
|  |  | |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. Z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**POKYNY NA POUŽITIE**

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Jednodávková naplnená injekčná striekačka, na subkutánnu injekciu

**Túto písomnú informáciu si uschovajte. V týchto pokynoch je krok za krokom uvedené ako pripraviť a podať injekciu.**

**Naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávajte v chladničke pri 2 °C až 8 °C.**

**Naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávajte v pôvodnej škatuľke, až do jej použitia, na ochranu pred priamym slnečným svetlom.**

**V prípade potreby, napríklad, ak vy alebo vaše dieťa cestujete, môžete jednorazovú naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C počas maximálne 30 dní.**

**Amsparity, injekčné pomôcky a iné lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

**Nepokúšajte** sa podávať Amsparity vášmu dieťaťu pokým ste si neprečítali a neporozumeli pokynom na použitie. Ak lekár vášho dieťaťa, zdravotná sestra alebo lekárnik rozhodne, že môžete injekcie Amsparity podávať svojmu dieťaťu doma, mali by ste byť vyškolený, ako správne pripraviť a aplikovať Amsparity.

Je dôležité obrátiť sa na lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika a uistiť sa, že chápete pokyny k dávkovaniu Amsparity vášho dieťaťa. Aby ste si lepšie zapamätali, kedy Amsparity aplikovať, môžete si to dopredu zaznačiť v kalendári. Porozprávajte sa s lekárom vášho dieťaťa, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa správneho podávania Amsparity.

Po príslušnom vyškolení si môže injekciu Amsparity podávať dieťa samé alebo mu ju môže aplikovať iná osoba, napr. člen rodiny nebo priateľ.

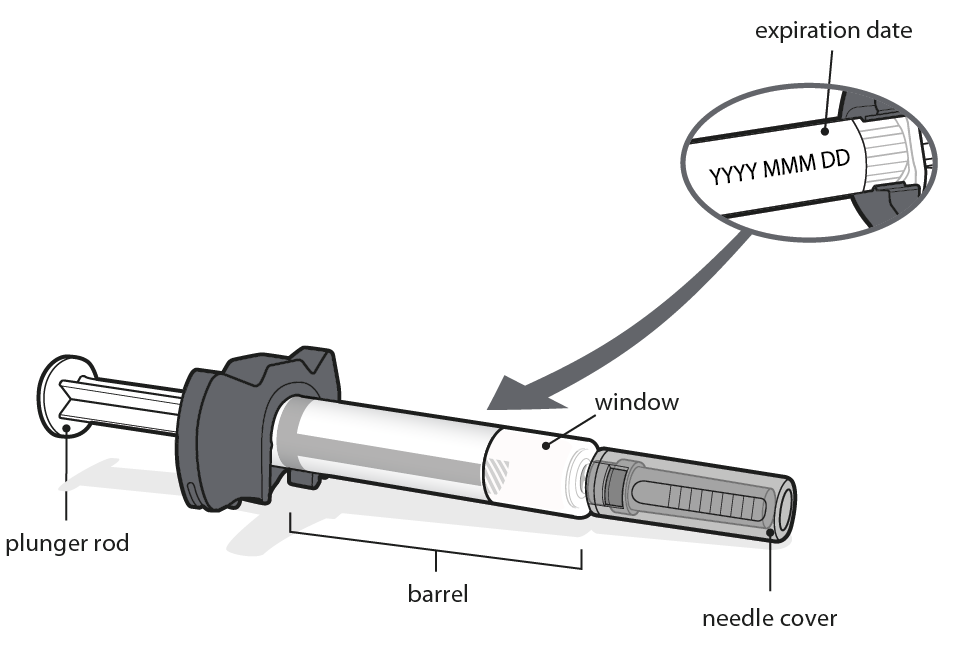
1. **Pomôcky, ktoré potrebujete na injekciu**

* Na podanie každej injekcie Amsparity budete potrebovať nasledujúce pomôcky. Nájdite si čistú, rovnú plochu, na ktorú pomôcky položíte.
* 1 naplnená injekčná striekačka Amsparity v zásobníku vo vnútri škatuľky
* 1 alkoholom napustený tampón, vo vnútri škatuľky
* 1 kúsok vaty alebo gázová podložka (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity)
* Vhodná nádoba na ostré predmety (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity).

**Dôležité:** Ak máte akékoľvek otázky o Amsparity naplnenej injekčnej striekačke vášho dieťaťa alebo lieku, porozrávajte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

piest

telo



dátum exspirácie

RRRR MMM DD

kontrolné okienko

kryt ihly

piest

telo

1. **Príprava**

* Vyberte škatuľku s Amsparity z chladničky.
* Otvorte škatuľku a vytiahnite zásobník s naplnenou injekčnou striekačkou.

kontrolné okienko

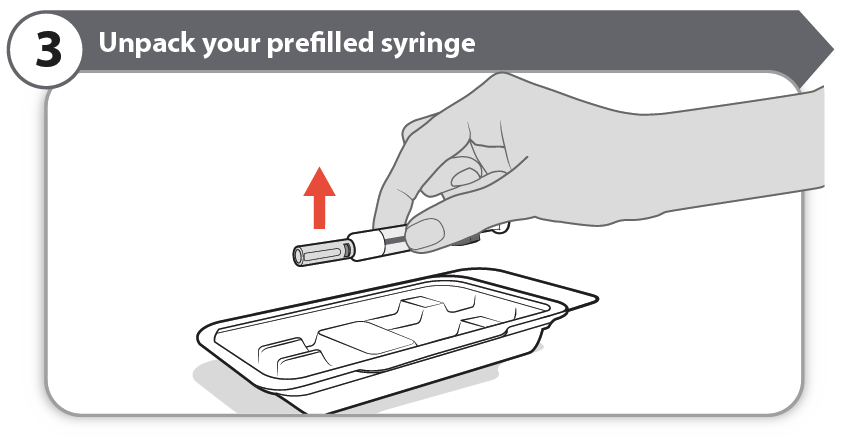
* Skontrolujte škatuľku a zásobník; injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak:

telo

piest

* + uplynul dátum exspirácie,
  + došlo k zmrazeniu alebo roztopeniu,
  + spadla, aj keď nevyzerá poškodená
  + bola mimo chladničky viac ako 30 dní,
  + sa zdá, že je poškodená,
  + je roztrhnuté prelepenie na novej škatuľke.
* Ak platí čokoľvek z vyššie uvedeného, zlikvidujte naplnenú injekčnú striekačku rovnakým spôsobom ako použitú striekačku. Budete potrebovať novú naplnenú injekčnú striekačku na podanie dieťaťu.
* Umyte si ruky s mydlom a vodou a úplne si ich osušte.

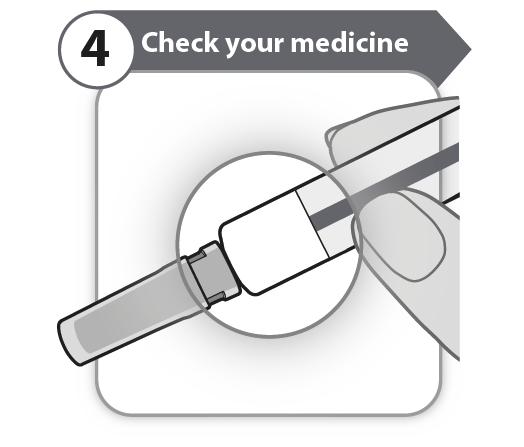
Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa lieku, obráťte sa, prosím, na svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.



**Odbalenie naplnenej striekačky**

* Odlúpnite papierový uzáver zo zásobníka.
* Zo zásobníka vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku a pôvodnú škatuľku s nepoužitými naplnenými injekčnými striekačkami vráťte späť do chladničky.
* **Nepoužívajte** injekčnú striekačku, ak sa zdá byť poškodená.
* Naplnená injekčná striekačka sa môže použiť priamo z chladničky.
* Pre pohodlnejšie podanie injekcie dieťaťu môžete nechať naplnenú inkečnú striekačku 15 až 30 minút pred podaním injekcie stáť pri izbovej teplote mimo priameho slnečného svetla.
* **Neodstraňujte** kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.

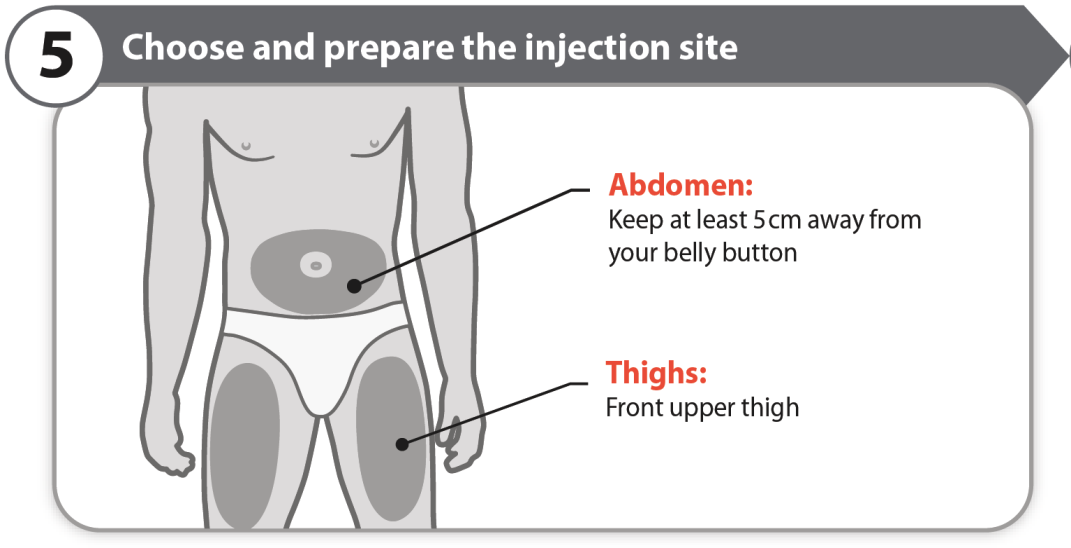
**Naplnenú injekčnú striekačku vždy držte za jej telo, aby ste predišli poškodeniu.**



**Kontrola lieku**

* Dôkladne si prezrite liek v kontrolnom okienku.
* Jemne nakloňte naplnenú injekčnú striekačku tam a späť a skontrolujte liek.
* Naplnenou injekčnou striekačkou netrepte. Trepanie môže poškodiť liek vášho dieťaťa.
* Uistite sa, že liek v naplnenej injekčnej striekačke je bezfarebný až veľmi svetlohnedý a neobsahuje žiadne vločky alebo častice. Nevadí, ak vidíte jednu alebo viac vzduchových bubliniek v kontrolnom okienku. **Nepokúšajte** sa vzduchové bublinky odstrániť.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa lieku, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo lekárnika.



**Stehná**

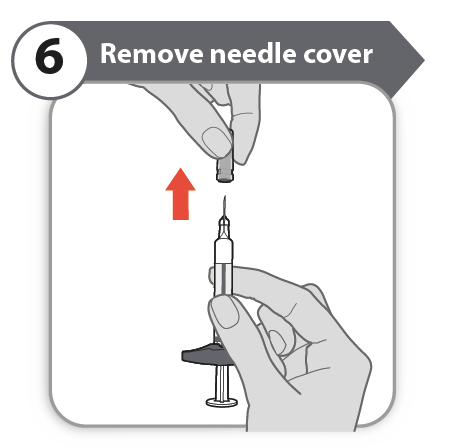
Horné stehno

**Brucho**

Zachovajte najmenej 5 cm vzdialenosť od pupku.

**Výber a príprava miesta vpichu injekcie**

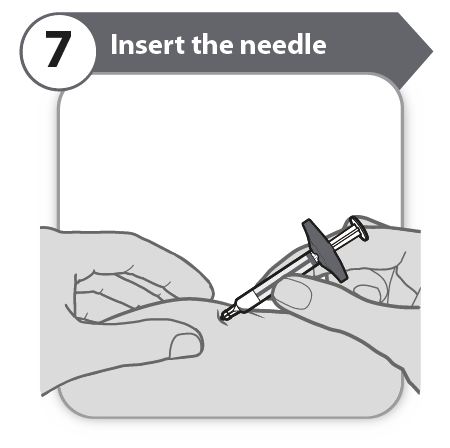
* Pri každom podaní injekcie si vyberte odlišné miesto.
* **Nepodávajte** injekciu do oblasti kostí alebo do tých oblastí na koži vášho dieťaťa, ktoré sú odreté, začervenané, bolestivé (citlivé) alebo stvrdnuté. Vyhnite sa podávaniu injekcie do oblastí s jazvami alebo škrabancami.
* Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu priamo do žiadneho vyvýšeného, zhrubnutého, začervenaného alebo šupinatého miesta na koži ani do lézií na koži.
* **Nepodávajte** injekciu cez odev.
* Utrite kožu tampónom napusteným alkoholom.
* Miesto injekcie nechajte uschnúť.



**Odstránenie krytu ihly**

* Držte naplnenú striekačku za jej telo. Keď ste pripravený na podanie injekcie, opatrne ťahom rovno dopredu dajte dole kryt ihly mimo svojho tela.
* Je normálne, ak po odstránení krytu uvidíte kvapku tekutiny na konci ihly.
* Kryt ihly zahoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

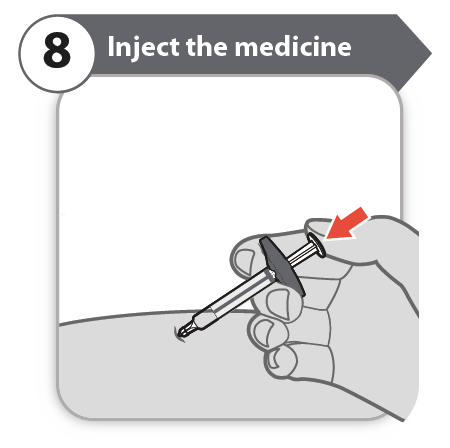
**Poznámka:** S naplnenou injekčnou striekačkou zaobchádzajte opatrne, aby nedošlo k náhodnému pichnutiu ihlou.



**Zasunutie ihly**

* Jemne uchopte záhyb na koži v oblasti vyčisteného miesta vpichu.
* Do kože zapichnite celú ihlu pod 45 stupňovým uhlom ako je znázornené na obrázku.
* Po zapichnutí ihly uvoľnite uchopenú kožu.

**Poznámka: Nevpichujte** opakovane ihlu do kože vášho dieťaťa. Ak už bola ihla vpichnutá do kože a vy si rozmyslíte kam chcete injekciu aplikovať, budete potrebovať novú naplnenú injekčnú striekačku.

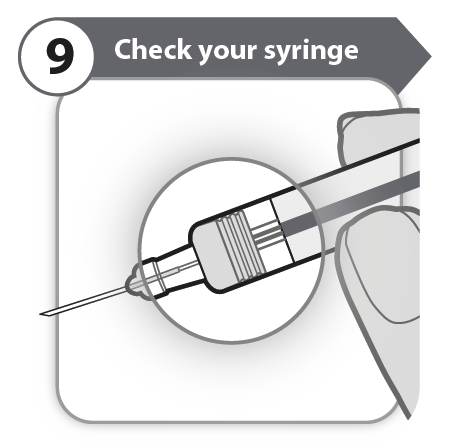


**Podanie lieku**

* Pomalým a plynulým tlakom zatláčajte piest úplne dolu, kým nie je telo striekačky prázdne. Trvá zvyčajne 2 až 5 sekúnd, než sa dávka podá.

**Poznámka:** Odporúča sa podržať injekčnú striekačku v koži ešte ďalších 5 sekúnd potom, ako ste piest zatlačili úplne nadol.

* Ihlu vytiahnite z kože pod rovnakým uhlom ako ste je zapichli.



**Kontrola injekčnej striekačky**

* Skontrolujte, či je injekčná striekačka úplne prázdna a neobsahuje žiadny liek.
* **Nikdy ihlu znova nezapichujte.**
* **Nikdy nedávajte kryt späť na ihlu.**

**Poznámka:** Ak nie je v tejto polohe možné vidieť sivý uzáver, možno ste nevpichli všetok liek. Okamžite sa obráťte na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



**Likvidácia použitej injekčnej striekačky**

* Injekčnú striekačku hneď zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika a v súlade s miestnymi zdravotníckymi a bezpečnostnými zákonmi.



**Po podaní injekcie**

* Pozorne si pozrite miesto vpichu. Ak je tam krv, použite kúsok vaty alebo gázovú podložku a niekoľko sekúnd jemne tlačte na miesto vpichu.
* Miesto **nepretierajte**.

**Poznámka:** Všetky nepoužité injekčné striekačky uchovávajte v chladničke v pôvodnej škatuľke.

Pozri

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

**Písomná informácia pre používateľa**

**Amsparity 40 mg/0,8 ml injekčný roztok**

adalimumab

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Lekár vášho dieťaťa vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Amsparity a počas liečby Amsparity. Vy alebo vaše dieťa majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo lekárnika.
* Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vaše dieťa.
* Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Amsparity a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Amsparity

3. Ako používať Amsparity

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Amsparity

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Amsparity a na čo sa používa**

Amsparity obsahuje účinnú látku adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Amsparity je určená na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

* polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
* pediatrická artritída spojená s entezitídou
* ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
* hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov
* Crohnova choroba u pediatrických pacientov
* ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov
* uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Amsparity adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je iná bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Prostredníctvom pripojenia na TNFα Amsparity blokuje jeho účinok a znižuje zápal pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Amsparity sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí vo veku 2 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Amsparity.

Pediatrická artritída spojená s entezitídou

Pediatrická artritída spojená s entezitídou je zapálové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Amsparity sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Amsparity.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež mať vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Amsparity sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku 4 až 17 rokov, u ktorých lieky aplikované na kožu a liečba UV svetlom buď neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Amsparity sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Amsparity môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky dostatočne neúčinkujú, dostanete Amsparity.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Amsparity sa používa na liečbu Crohnovej choroby u detí vo veku 6 až 17 rokov.

Ak má vaše dieťa Crohnovu chorobu, bude najprv dostávať iné lieky. Ak vaše dieťa nebude dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostane na zmiernenie prejavov a príznakov svojej Crohnovej choroby Amsparity.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. Amsparity sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, vaše dieťa dostane Amsparity na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Amsparity pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Amsparity sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Amsparity**

**Nepoužívajte Amsparity**

* + Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  + Ak má vaše dieťa závažnú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy, sepsy (otravy krvi) alebo oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie, ktoré sa spájajú s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
  + Ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať detského lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

**Upozornenia a patrenia**

Obráťte sa na svojho lekára vášho dieťaťa alebo na lekárnika predtým, ako začnete používať Amsparity.

Je dôležité, aby ste si vy a lekár vášho dieťaťa zaznamenávali názvy a čísla šarží liekov dieťaťa.

Alergické reakcie

* + Ak má vaše dieťa alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Amsparity a ihneď kontaktujte vášho detského lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* + Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie na jednej časti tela (napríklad vred na nohe), poraďte sa s detským lekárom predtým, ako začne používať Amsparity. Ak si nie ste istý, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa.
  + V priebehu liečby Amsparity môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekčné organizmy) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára svojho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa môže odporúčať dočasné zastavenie liečby Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

* + Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, detský lekár vaše dieťa vyšetrí pred začiatkom liečby Amsparity na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie a výsledky týchto vyšetrení sa zaznačia do Informačnej kartičky pre pacienta vášho dieťaťa.
* Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi svojho dieťaťa, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Amsparity.
* Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď vaše dieťa dostalo liečbu na prevenciu tuberkulózy.
* Ak sa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi vášho dieťaťa.

Cestovateľská/opakujúca sa infekcia

* Oznámte lekárovi vášho dieťaťa v prípade, že vaše dieťa žije alebo cestuje do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
* Oznámte lekárovi vášho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Vy a váš detský lekár by ste počas liečby vášho dieťaťa Amsparity mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa, ak má vaše dieťa príznaky infekcií, také ako horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Hepatitída B

* Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak má aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa má vaše dieťa vyšetriť na prítomnosť HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV infekciu u ľudí, ktorí sú prenášačmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak sa má vaše dieťa podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte prosím svojho detského lekára, že používa Amsparity. Lekár vášho dieťaťa môže odporúčať dočasné prerušenie liečby Amsparity.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), detský lekár rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Amsparity alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi vášho dieťaťa.

Očkovanie

* Určité očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia, čo môže spôsobiť infekcie a nesmú sa podávať počas liečby Amsparity. Predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to s lekárom vášho dieťaťa. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Amsparity. Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Amsparity, jej dieťatko môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do päť mesiacov od poslednej dávky Amsparity, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťatka a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Amsparity, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťatko dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Srdcové zlyhávanie

* Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhávanie a je liečené Amsparity, musí detský lekár starostlivo sledovať stav jeho srdcového zlyhávania. Ak sa u vášho dieťaťa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára vášho dieťaťa.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára vášho dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

* Pri používaní adalimumabu alebo iných TNFα blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krvinky a kostnú dreň). Ak vaše dieťa používa Amsparity, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo merkaptopurínom. Informujte lekára vášho dieťaťa v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s Amsparity azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
* Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak sa zmení vzhľad existujúcich markerov alebo oblastí poškodenia, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s jeho lekárom o tom, či je pre neho vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Amsparity viesť k vzniku syndrómu podobnému lupusu. Kontaktujte lekára vášho dieťaťa, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Iné lieky a Amsparity**

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Amsparity sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Vaše dieťa nemá používať Amsparity s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept pre zvýšené riziko závažnej infekcie. Kombinovanie adalimumabu a iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom predtým, ako začne používať tento liek.

Amsparity sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Ak vaša dcéra dostávala Amsparity počas tehotenstva, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Amsparity, ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Amsparity môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Amsparity obsahuje polysorbát 80**

Tento liek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vaše dieťa má nejaké známe alergie.

**Amsparity obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

1. **Ako používať Amsparity**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal lekár vášho dieťaťa, zdravotnej sestry alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa, zdravotnej sestry alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Amsparity, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie).

Deti a dospievajúci s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s artritídou spojenou s entezitídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci so psoriázou

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Amsparity je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg*

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a potom 40 mg o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40* *kg*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg*

Zvyčajná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Zvyčajná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

**Spôsob a cesta podania**

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Amsparity je uvedený v časti „Návod na použitie“.**

**Ak použijete viac Amsparity, ako máte**

Ak ste náhodne podali väčšie množstvo kvapaliny Amsparity alebo ak ste podali Amsparity častejšie, ako ste mali, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a vysvetlite im, že vaše dieťa dostalo viac lieku ako bolo potrebné. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

**Ak použijete menej Amsparity, ako máte**

Ak ste náhodne podali menšie množstvo kvapaliny Amsparity alebo ak ste podali Amsparity menej často, ako ste mali, zavolajte detskému lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že vaše dieťa dostalo menej lieku ako bolo potrebné. Vždy vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo injekčnú liekovku lieku, aj keď je prázdna.

**Ak zabudnete použiť Amsparity**

Ak dieťaťu zabudnete dať injekciu Amsparity, musíte mu podať nasledujúcu dávku Amsparity čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku dieťaťu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

**Ak vaše dieťa prestane používať Amsparity**

Rozhodnutie prestať používať Amsparity je potrebné prekonzultovať s lekárom vášho dieťaťa. Po ukončení liečby sa môžu vášmu dieťaťu vrátiť príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Amsparity.

**Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,** ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

* závažná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
* opuchnutá tvár, ruky, nohy;
* problémy s dýchaním, prehĺtaním;
* dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch nôh;

**Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné,** ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

* znaky a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
* príznaky nervových problémov, ako tŕpnutie, znecitlivenie, zdvojené videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
* príznaky rakoviny kože, ako opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
* znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané znaky a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali s adalimumabom:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
* infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, zvýšenej tvorby hlienu v nose, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
* bolesť hlavy;
* bolesť brucha;
* nevoľnosť a vracanie;
* vyrážka;
* bolesť svalov alebo kĺbov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
* infekcie ucha;
* infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
* infekcie reprodukčného systému;
* infekcie močového ústrojenstva;
* mykotické infekcie;
* infekcie kĺbov;
* nezhubné nádory;
* rakovina kože;
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
* dehydratácia;
* výkyvy nálady (vrátane depresie);
* úzkosť;
* poruchy spánku;
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
* migréna;
* príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
* poruchy zraku;
* zápal oka;
* zápal očného viečka a opuch oka;
* závrat (pocit točenia miestnosti);
* pocit rýchleho tlkotu srdca;
* vysoký krvný tlak;
* návaly horúčavy;
* hematóm (tuhý opuch so zrazenou krvou);
* kašeľ;
* astma;
* dýchavičnosť;
* krvácanie do tráviaceho traktu;
* porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
* refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
* Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
* svrbenie;
* svrbivá vyrážka;
* tvorba modrín;
* zápal kože (napr. ekzém);
* lámanie nechtov na rukách a nohách;
* zvýšené potenie;
* vypadávanie vlasov;
* vznik alebo zhoršenie psoriázy;
* svalové kŕče;
* krv v moči;
* ťažkosti s obličkami;
* bolesť na hrudníku;
* edém (hromadenie tekutiny v tele, ktoré vedie k opuchu postihnutého tkaniva);
* horúčka;
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
* zhoršené hojenie.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne (nezvyčajné) infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
* neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
* infekcie oka;
* bakteriálne infekcie;
* diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
* rakovina vrátane rakoviny, ktorá postihuje lymfatický systém (lymfóm), a melanómu (typ rakoviny kože);
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
* vaskulitída (zápal krvných ciev);
* tremor (trasenie);
* neuropatia (poškodenie nervov);
* mozgová príhoda;
* dvojité videnie;
* strata sluchu, hučanie v ušiach;
* pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
* srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
* infarkt myokardu;
* vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
* ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
* pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
* pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pohrudnicovej dutine);
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
* ťažkosti s prehĺtaním;
* edém tváre (opuch tváre);
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
* stukovatená pečeň (hromadenie tuku v pečeňových bunkách);
* nočné potenie;
* jazvy;
* abnormálne narušenie svalov;
* systémový lupus erythematosus (imunitná porucha zahŕňajúca zápal kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
* prerušovaný spánok;
* impotencia;
* zápaly.

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
* ťažká alergická reakcia so šokom;
* skleróza multiplex;
* nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu do oka a Guillainov‑Barrého syndróm, čo je stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
* zastavenie činnosti srdca;
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
* perforácia tenkého čreva (prederavenie steny čreva);
* hepatitída (zápal pečene);
* reaktivácia infekcie hepatitídy B;
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
* Stevensov‑Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovými vyrážkami);
* edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
* multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
* syndróm podobný lupusu;
* angioedém (lokalizovaný opuch kože);
* lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

* hepatosplenický T‑lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, ktorá je často smrteľná);
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
* Kapošiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpetickým vírusom 8. Kapošiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje ako purpurovočervené škvrny na koži.
* zlyhanie pečene;
* zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
* prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty červených krviniek;
* zvýšené hodnoty tukov v krvi;
* zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* zvýšené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty krvných doštičiek;
* zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
* abnormálne hladiny sodíka v krvi;
* znížené hodnoty vápnika v krvi;
* znížené hodnoty fosfátov v krvi;
* zvýšené hladiny cukru v krvi;
* zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
* prítomnosť autoprotilátok v krvi;
* nízka hladina draslíka v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Amsparity**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednorazovú injekčnú liekovku Amsparity uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas maximálne 30 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Hneď ako injekčnú liekovku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste injekčnú liekovku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Amsparity obsahuje**

* Liečivo je adalimumab.
* Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Amsparity obsahuje sodík“).

**Ako vyzerá injekčná liekovka Amsparity a obsah balenia**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v injekčných liekovkách sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Injekčná liekovka Amsparity je sklenená injekčná liekovka obsahujúca číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok adalimumabu. Jedno balenie obsahuje 2 škatuľky, z ktorých každá obsahuje 1 injekčnú liekovku, 1 prázdnu sterilnú injekčnú striekačku, 1 ihlu, 1 adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

Amsparity sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
|  |  | |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**POKYNY NA POUŽITIE**

**Pokyny na prípravu a podanie injekcie Amsparity:**

Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať injekciu Amsparity. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.

**Nepokúšajte** sa podávať Amsparity vášmu dieťaťu, pokým ste si neprečítali a neporozumeli pokynom na použitie. Ak váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik rozhodne, že môžete podávať injekcie Amsparity vášmu dieťaťu doma, mali by ste byť vyškolený, ako správne pripraviť a aplikovať Amsparity.

Je dôležité obrátiť sa na lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika a uistiť sa, že chápete pokyny k dávkovaniu Amsparity pre vaše dieťa. Aby ste si lepšie zapamätali, kedy Amsparity aplikovať, môžete si to dopredu zaznačiť v kalendári. Porozprávajte sa s lekárom vášho dieťaťa, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa správneho podávania Amsparity.

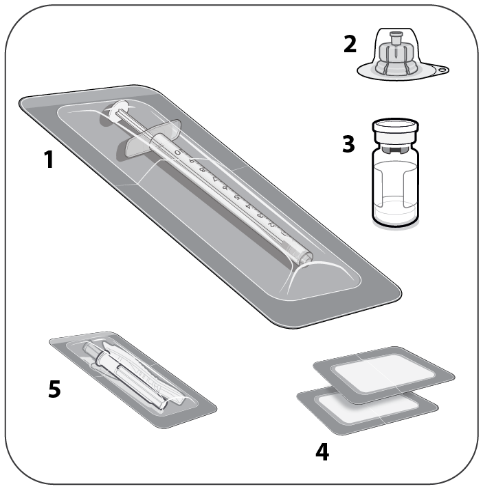
Po príslušnom vyškolení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.

Ak nebudete pri podávaní lieku postupovať presne podľa nasledujúcich krokov, môže dôjsť ku kontaminácii, ktorá by mohla spôsobiť u vášho dieťaťa infekciu.

Táto injekcia sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke alebo injekčnej liekovke s iným liekom.

1. **Príprava**

* Ubezpečte sa, že presne viete, aké množstvo (objem) lieku treba podať. Ak neviete, aké množstvo máte podať, **NEPOKRAČUJTE ĎALEJ V PODÁVANÍ** a kontaktujte lekára.
* Budete potrebovať osobitnú nádobu na odpad, ako je napr. špeciálna nádoba na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. O voľbe nádoby sa poraďte s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Umiestnite nádobu tak, aby ste ju počas podávania injekcie mali v dosahu.
* Umyte si dôkladne ruky.
* Vyberte obsah z jednej škatule: jednu injekčnú striekačku, jeden adaptér na injekčnú liekovku, jednu injekčnú liekovku, dva alkoholom napustené tampóny a jednu ihlu. Ak je v balení ešte ďalšia škatuľka na ďalšiu injekciu, ihneď ju dajte naspäť do chladničky.
* Pozrite sa na dátum exspirácie na škatuľke, ktorú chcete použiť. **NEPOUŽITE** nič z obsahu škatuľke po uplynutí dátumu, ktorý je na nej uvedený.
* Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky, zatiaľ ich však **NEVYBERAJTE** z jednotlivých obalov.
  + Jedna 1 ml injekčná striekačka (1)
  + Jeden adaptér na injekčnú liekovku (2)
  + Jedna injekčná liekovka Amsparity injekčného roztoku na pediatrické použitie (3)
  + Dva alkoholom napustené tampóny (4)
  + Jedna injekčná ihla (5)

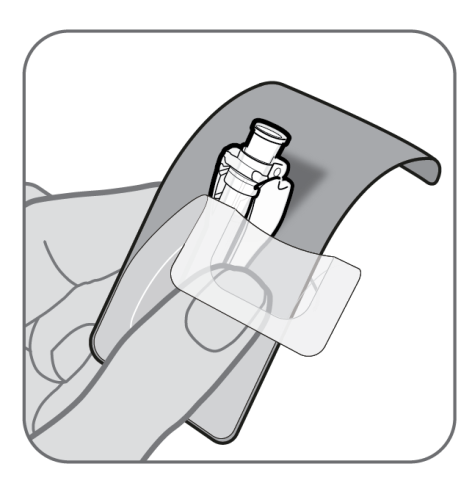


Amsparity je číra a bezfarebná až veľmi svetlohnedá tekutina, ktorá neobsahuje žiadne vločky alebo častice. **NEPOUŽITE** liek, ak sa v tekutine nachádzajú vločky alebo častice.

1. **Príprava dávky Amsparity na injekčné podanie**

Všeobecné zaobchádzanie: **NEVYHADZUJTE** žiaden odpad, kým nie je podanie injekcie ukončené.

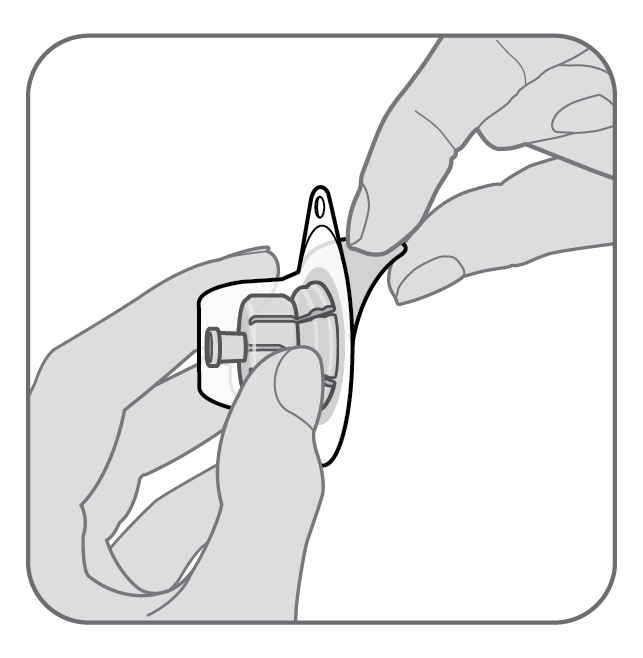
* Pripravte si injekčnú ihlu tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k žltej spojovacej časti ihly. Pootvorte obal tak, aby ste odkryli len žltú spojovaciu časť ihly. Uchopte ihlu za neodkrytú časť tak, aby priehľadná časť balenia smerovala nahor.



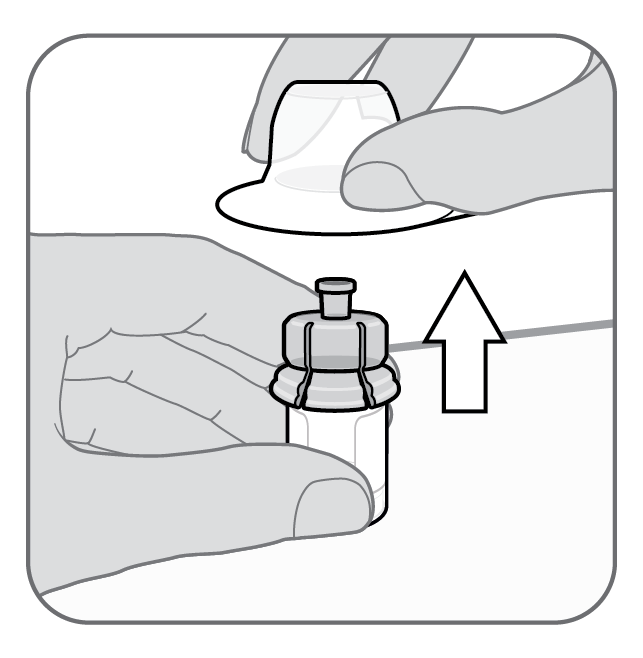
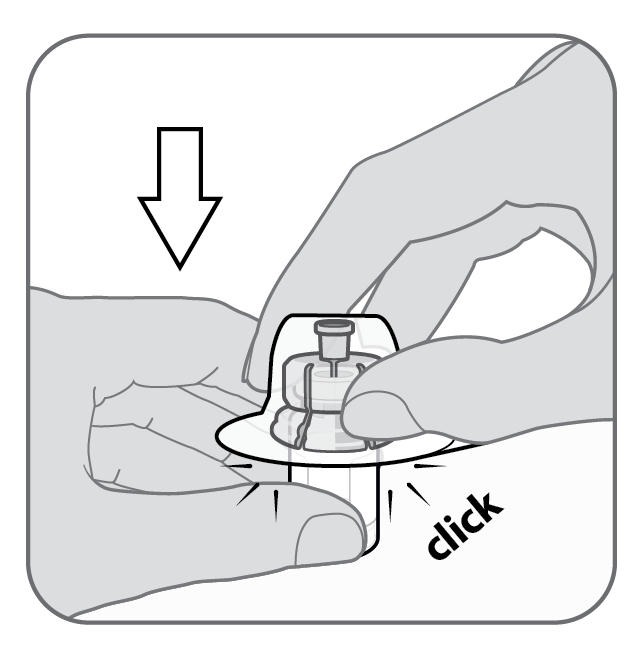
* Odstráňte plastový vrchnák injekčnej liekovky, aby ste odkryli zátku liekovky.



* Použite jeden alkoholom napustený tampón na očistenie zátky liekovky. Po očistení zátky sa jej už **NEDOTÝKAJTE**.
* Pootvorte obal adaptéra na injekčnú liekovku, nevyberajte ho však.



* Držte injekčnú liekovku zátkou nahor.
* Pripevnite adaptér, ktorý je stále umiestnený v pootvorenom obale, na zátku liekovky pritlačením smerom nadol, až kým adaptér nezapadne na svoje miesto.
* Keď ste si istý, že je adaptér pripevnený na liekovku, odnímte z neho obal.
* Jemne položte injekčnú liekovku s adaptérom na čistú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby liekovka nespadla. **NEDOTÝKAJTE SA** adaptéra na injekčnú liekovku.



**klik**

* Pripravte injekčnú striekačku tak, že čiastočne pootvoríte obal, v ktorom sa nachádza, a to na konci, ktorý je bližšie k bielemu piestu striekačky.
* Pootvorte priesvitný obal striekačky tak, aby ste odkryli jej biely piest, ale nevyberajte striekačku z obalu.
* Uchopte striekačku za neodkrytú časť a **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku (napr. ak je predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml). **NIKDY** nevytiahnite piest striekačky nad hranicu 0,9 ml, a to bez ohľadu na predpísanú dávku.
* Objem predpísanej dávky nastavíte v ďalšom kroku.
* **NEVYTIAHNITE** biely piest úplne von zo striekačky.

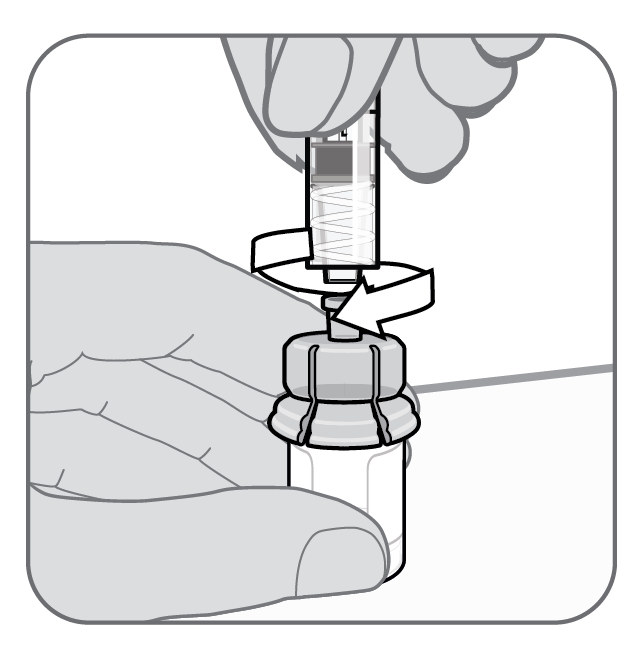
**POZNÁMKA:**

Ak úplne vytiahnete biely piest von z injekčnej striekačky, zlikvidujte striekačku a kontaktujte svojho dodávateľa Amsparity, aby ste dostali náhradný liek. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do striekačky.

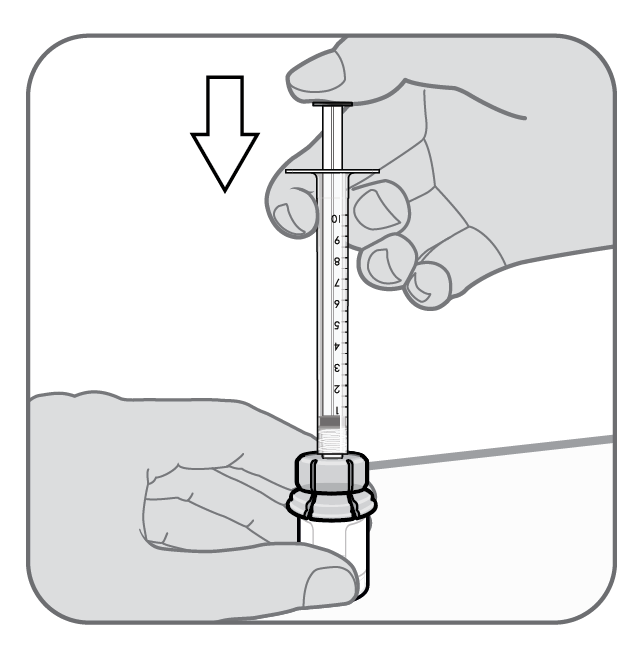


Dávka + 0,1 ml

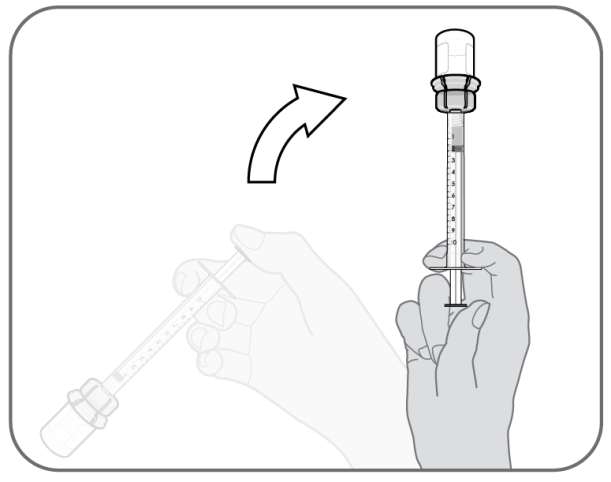
* **NEPOUŽÍVAJTE** biely piest na vyňatie striekačky z obalu. Uchopte striekačku za časť, na ktorej je znázornená stupnica a takto ju vytiahnite z obalu. Striekačku už teraz **NESMIETE** nikde položiť.
* Pevne uchopte adaptér na injekčnú liekovku, vsuňte doňho špičku striekačky a jednou rukou zakrúcajte striekačku v smere hodinových ručičiek, až kým nebude zakrútená napevno. **NEPRETOČTE** závit.



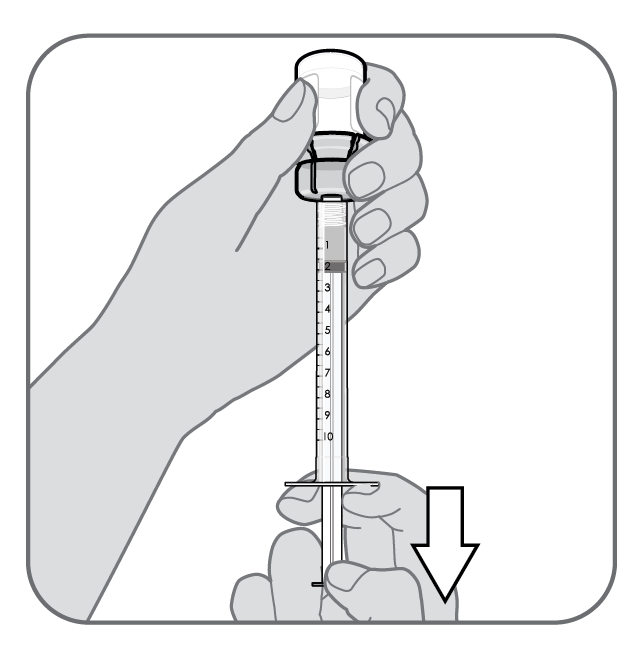
* Uchopte injekčnú liekovku a stlačte biely piest striekačky úplne nadol. Tento krok je dôležitý na odobratie presnej dávky.



* Držte biely piest striekačky zatlačený a otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom.



* **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku. Je to dôležité na odobratie presnej dávky. Objem predpísanej dávky stanovíte podľa bodu 4) Príprava dávky. Ak je napríklad predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml. Uvidíte, ako sa tekutý liek presúva z liekovky do injekčnej striekačky.



* Zatlačte biely piest striekačky úplne naspäť (smerom do striekačky), aby ste presunuli tekutý liek späť do injekčnej liekovky. Znova **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku. Je to dôležité na odobratie presnej dávky a na zabránenie vzniku vzduchových bublín alebo vzduchových medzier v tekutom lieku. Objem predpísanej dávky stanovíte podľa bodu 4) Príprava dávky.



* Ak stále vidíte nejaké vzduchové bubliny alebo vzduchové medzery v tekutom lieku v striekačke, môžete zopakovať tento proces až 3-krát. **NETRASTE** injekčnou striekačkou.

**POZNÁMKA:**

Ak úplne vytiahnete biely piest von zo striekačky, odhoďte striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa Amsparity o náhradu. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do striekačky.

* Držte zvisle striekačku za časť, na ktorej je znázornená stupnica a odstráňte adaptér na injekčnú liekovku spolu s liekovkou tak, že ho odkrútite druhou rukou. Ubezpečte sa, že ste odstránili adaptér na injekčnú liekovku a liekovku zo striekačky. **NEDOTÝKAJTE SA** špičky striekačky.



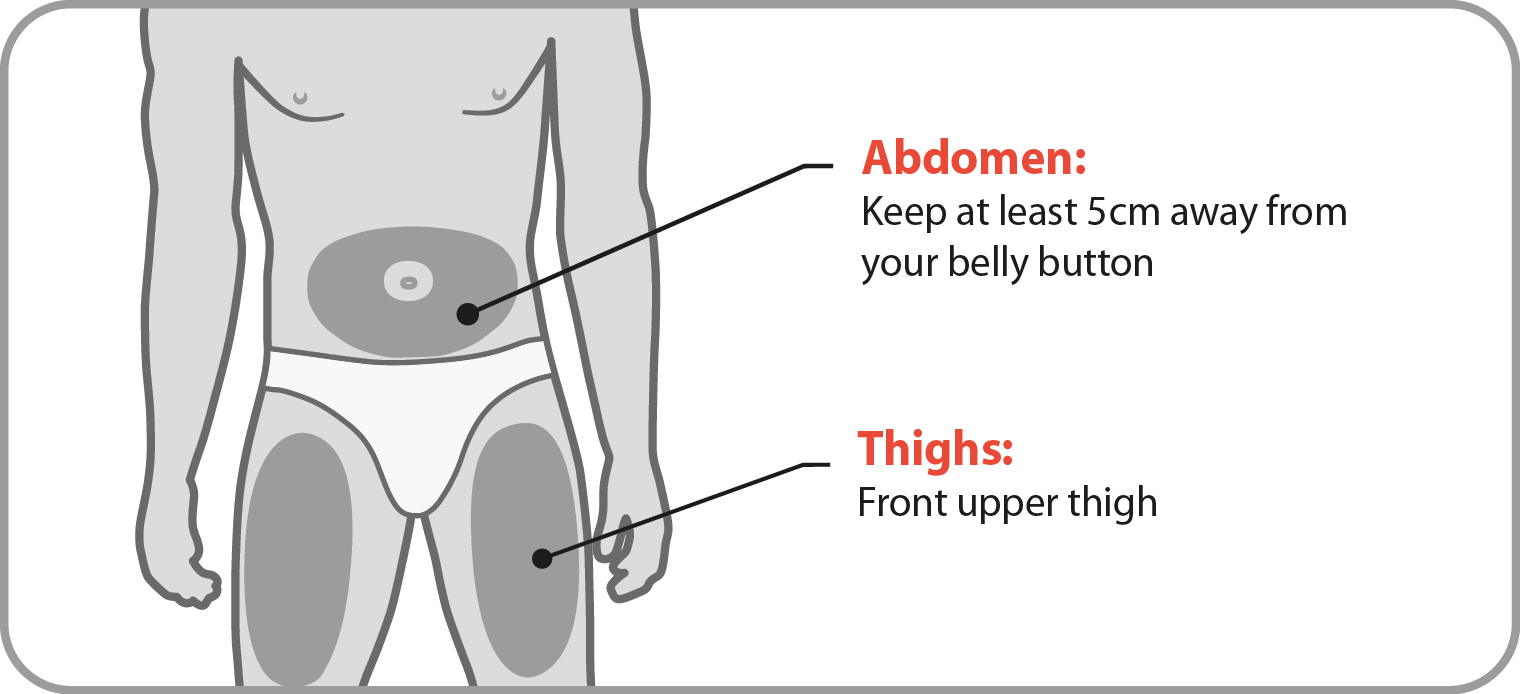
* Ak v blízkosti špičky striekačky spozorujete veľkú vzduchovú bublinu alebo vzduchovú medzeru, **POMALY** vtláčajte biely piest do striekačky, až kým sa v špičke striekačky neobjaví tekutina. **NEVTLAČTE** biely piest za hranicu, určujúcu dávku.
* Ak je napríklad predpísaná dávka 0,5 ml, **NEVTLAČTE** biely piest striekačky za hranicu 0,5 ml.
* Skontrolujte, či množstvo tekutiny, ktoré ostalo v striekačke, zodpovedá minimálne predpísanému objemu dávky. Ak v striekačke ostal menší ako predpísaný objem dávky, **NEPOUŽITE** ju a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
* Voľnou rukou uchopte obal s injekčnou ihlou, žltou spojovacou časťou ihly nadol.
* Držte striekačku špičkou nahor, zasuňte špičku striekačky do žltej spojovacej časti ihly a otočte striekačkou tak, ako naznačuje šípka na obrázku, až kým nedrží pevne. Teraz je injekčná ihla pripojená k striekačke.



* Odstráňte obal injekčnej ihly, ale **NESNÍMAJTE** priehľadné puzdro ihly.
* Položte striekačku na čistú pracovnú plochu. Ihneď pokračujte s prípravou miesta injekcie a dávky.

1. **Výber a príprava miesta vpichu injekcie**

* Vyberte miesto na stehne alebo na bruchu. **NEAPLIKUJTE** injekciu na rovnaké miesto, ako pri predchádzajúcej injekcii.
* Nové miesto injekcie má byť vzdialené najmenej 3 cm od posledného miesta injekcie.



**Stehná**

Horné stehno

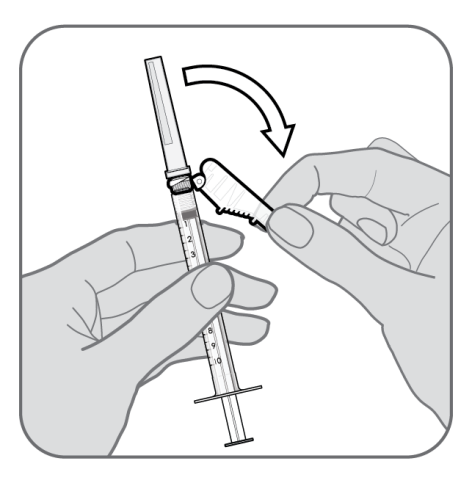
**Brucho**

Zachovajte najmenej 5 cm vzdialenosť od pupku.

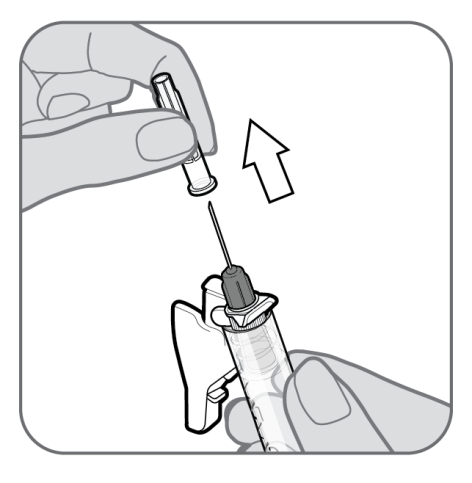
* **NEPODÁVAJTE** injekciu do oblasti, kde je koža sčervenaná, zmodraná alebo tvrdá. Môžu to byť známky infekcie, a preto by ste sa mali poradiť s lekárom.
  + Ak má vaše dieťa psoriázu, nepodávajte injekciu priamo do žiadneho vyvýšeného, zhrubnutého, začervenaného alebo šupinatého miesta na koži ani do lézií na koži.
* Aby ste znížili riziko infekcie, utrite miesto injekcie ďalším alkoholom napusteným tampónom. **NEDOTÝKAJTE** sa miesta vpichu znova pred podaním injekcie.

1. **Príprava dávky**

* Uchopte injekčnú striekačku injekčnou ihlou nahor.
* Druhou rukou prevráťte ružový kryt ihly nadol smerom k striekačke.



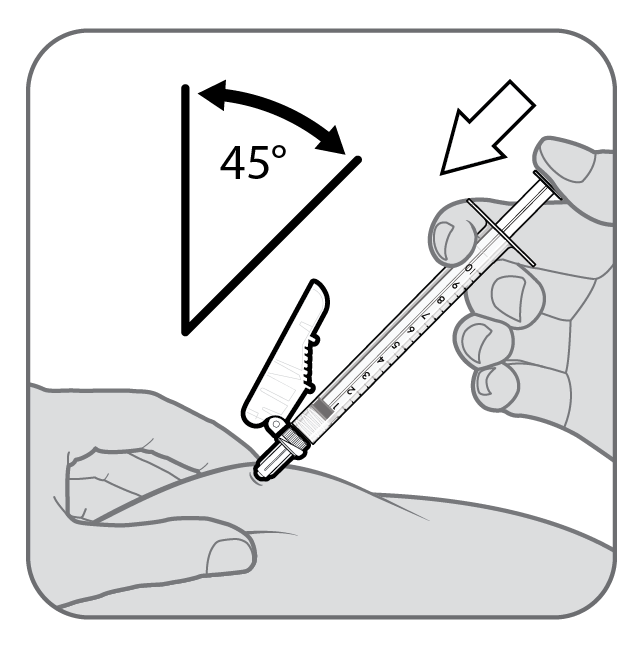
* Odstráňte priehľadné puzdro ihly ťahom priamo nahor druhou rukou.



* Injekčná ihla je čistá.
* **NEDOTÝKAJTE SA** injekčnej ihly.
* Po odstránení priehľadného puzdra ihly **NESMIETE** striekačku položiť.
* **NEDÁVAJTE** priehľadné puzdro naspäť na ihlu.
* Držte striekačku vo výške očí ihlou nahor, aby ste dobre videli na jej obsah. Dávajte pozor, aby ste si nevstrekli tekutý liek do oka.
* Znova skontrolujte predpísané množstvo lieku.
* Jemne vtláčajte biely piest do striekačky, až kým striekačka nebude obsahovať predpísané množstvo tekutiny. Nadbytočná tekutina môže vytiecť ihlou počas vtláčania bieleho piesta striekačky. **NEUTIERAJTE** injekčnú ihlu alebo striekačku.

1. **Podanie injekcie Amsparity**

* Voľnou rukou jemne uchopte očistené miesto kože a pevne ho pridržte.
* Druhou rukou podržte striekačku pod 45° uhlom ku koži.
* Rýchlym, krátkym pohybom vtlačte ihlu úplne do kože.
* Uvoľnite kožu, ktorú ste držali.
* Pomalým a plynulým tlakom zatlačte biely piest, aby ste vpichli tekutý liek, kým nie je injekčná striekačka prázdna.
* Keď je striekačka prázdna, opatrne vytiahnite ihlu z kože pod rovnakým uhlom, ako ste ju vpichli.
* Skontrolujte, či je injekčná striekačka úplne prázdna a neobsahuje žiadny liek.



* Jemne prevráťte ružový kryt ihly nahor tak, aby prekryl ihlu a zapadol na miesto a položte striekačku s ihlou na pracovnú plochu. **NEDÁVAJTE** priehľadné puzdro naspäť na ihlu.



* Kúskom gázy pritlačte miesto vpichu na 10 sekúnd. Môže sa objaviť slabé krvácanie. **NEPRETIERAJTE** miesto vpichu. Ak chcete, môžete použiť náplasť.

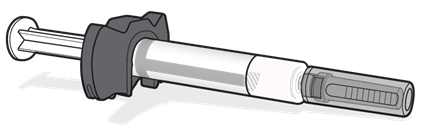
1. **Odstránenie pomôcok**

* Budete potrebovať osobitnú nádobu na odpad, ako je napr. špeciálna nádoba na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. O voľbe nádoby sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.
* Vložte striekačku s ihlou, injekčnú liekovku a adaptér na injekčnú liekovku do špeciálnej nádoby na použité injekčné ihly a iné ostré predmety. NEODHADZUJTE tieto predmety do bežného domáceho odpadu.
* Injekčná striekačka, ihla, liekovka a adaptér na injekčnú liekovku sa NIKDY NESMÚ opätovne použiť.
* Túto špeciálnu nádobu vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
* Všetky ostatné použité predmety odhoďte do bežného domáceho odpadu.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke**

adalimumab



**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Amsparity a počas liečby Amsparity. Majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
* Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Amsparity a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amsparity

3. Ako používať Amsparity

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Amsparity

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Amsparity a na čo sa používa**

Amsparity obsahuje účinnú látku adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Amsparity je určená na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

* reumatoidná artritída,
* polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
* pediatrická artritída spojená s entezitídou,
* ankylozujúca spondylitída,
* axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
* psoriatická artritída,
* psoriáza,
* hidradenitis suppurativa,
* Crohnova choroba,
* Ulcerózna kolitída a
* neinfekčná uveitída.

Aktívna zložka Amsparity adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je iná bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Prostredníctvom pripojenia na TNFα Amsparity blokuje jeho účinok a znižuje zápal pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Amsparity sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky dostatočne neúčinkujú, dostanete Amsparity na liečbu reumatoidnej artritídy.

Amsparity je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Amsparity môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Amsparity sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak váš lekár usúdi, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Amsparity.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Amsparity sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nie sú dostatočne účinné, pacienti dostanú na liečbu svojej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Amsparity.

Pediatrická artritída spojená s entezitídou

Pediatrická artritída spojená s entezitídou je zapálové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Amsparity sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Amsparity.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Amsparity sa používa u dospelých na liečbu týchto stavov. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Amsparity sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Amsparity môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež mať vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Amsparity sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Amsparity sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku 4 až 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a liečby s UV svetlom buď neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Amsparity sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Amsparity môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky dostatočne neúčinkujú, dostanete Amsparity.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Amsparity sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Amsparity.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Amsparity sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Amsparity pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Amsparity sa používa na liečbu:

* + dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka
  + detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amsparity**

**Nepoužívajte Amsparity**

* + Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  + Ak máte závažnú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy, sepsy (otravy krvi) alebo oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie, ktoré sa spájajú s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
  + ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

**Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Amsparity.

Je dôležité, aby ste si vy a váš lekár zaznamenávali názvy a čísla šarží vášho lieku.

Alergické reakcie

* + Ak máte alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Amsparity a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* + Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Amsparity. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
  + V priebehu liečby Amsparity môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s vašimi pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekčné organizmy) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporúčať dočasné zastavenie liečby Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

* Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Amsparity na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pre pacienta.
* Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu.
* Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy.
* Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovateľská/opakujúca sa infekcia

* Oznámte svojmu lekárovi, ak žijete alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
* Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
  + Počas liečby Amsparity by ste mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Vírus hepatitídy B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak máte aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV infekciu u ľudí, ktorí sú prenášačmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Osoby staršie ako 65 rokov

* Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Amsparity náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Amsparity mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Amsparity. Váš lekár môže odporúčať dočasné prerušenie liečby Amsparity.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Amsparity alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

* Určité očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia, čo môže spôsobiť infekcie a nesmú sa podávať počas liečby Amsparity. Predtým, ako dostanete akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to so svojím lekárom. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Amsparity. Ak ste počas tehotenstva liečená Amsparity, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Amsparity, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Srdcové zlyhávanie

* Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhávanie a ste liečený Amsparity, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhávania. Ak sa vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

* Pri používaní adalimumabu alebo iných TNFα blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krvinky a kostnú dreň). Ak používate Amsparity, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo merkaptopurínom. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate azatioprín alebo merkaptopurín spolu Amsparity.

* Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak sa zmení vzhľad existujúcich markerov alebo oblastí poškodenia, povedzte to svojmu lekárovi.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Amsparity viesť k vzniku lupusu podobnému syndrómu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Iné lieky a Amsparity**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Amsparity sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Amsparity s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko ťažkej infekcie. Kombinovanie adalimumabu a iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Amsparity sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Ak dostávate Amsparity počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Amsparity, ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Amsparity môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Amsparity obsahuje polysorbát 80**

Tento liek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každej 0,8 ml jednodávkovej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**Amsparity obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Amsparity**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár môže predpísať inú veľkosť dávky Amsparity, ak potrebujete inú dávku.

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie).

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Amsparity sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár uváži, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Amsparity.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne Amsparity metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Amsparity si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Amsparity je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúc o nasledujúce 2 týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg*

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúc o nasledujúce dva týždne.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Amsparity u dospelých s ulceróznou kolitídou je najprv 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40* *kg*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Amsparity si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Amsparity pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Amsparity je možné podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg*

Zvyčajná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Zvyčajná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

**Spôsob a cesta podania**

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod ako podať injekciu Amsparity, návod na použitie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.**

**Ak použijete viac Amsparity, ako máte**

Ak ste náhodne podali Amsparity častejšie, ako ste mali, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite im, že ste dostali viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

**Ak zabudnete použiť Amsparity**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Amsparity čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

**Ak prestanete používať Amsparity**

Rozhodnutie prestať používať Amsparity prekonzultujte so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Amsparity.

**Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,** ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

* závažná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
* opuchnutá tvár, ruky, nohy;
* problémy s dýchaním, prehĺtaním;
* dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

**Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné**, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

* znaky a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
* príznaky nervových problémov, ako tŕpnutie, znecitlivenie, zdvojené videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
* príznaky rakoviny kože, ako opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
* znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané znaky a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali s adalimumabom:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
* infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, zvýšenej tvorby hlienu v nose, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
* bolesť hlavy;
* bolesť brucha;
* nevoľnosť a vracanie;
* vyrážka;
* bolesť svalov alebo kĺbov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
* infekcie ucha;
* infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
* infekcie reprodukčného systému;
* infekcie močového ústrojenstva;
* mykotické infekcie;
* infekcie kĺbov;
* nezhubné nádory;
* rakovina kože;
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
* dehydratácia;
* výkyvy nálady (vrátane depresie);
* úzkosť;
* poruchy spánku;
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
* migréna;
* príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
* poruchy zraku;
* zápal oka;
* zápal očného viečka a opuch oka;
* závrat (pocit točenia miestnosti);
* pocit rýchleho tlkotu srdca;
* vysoký krvný tlak;
* návaly horúčavy;
* hematóm (tuhý opuch so zrazenou krvou);
* kašeľ;
* astma;
* dýchavičnosť;
* krvácanie do tráviaceho traktu;
* porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
* refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
* Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
* svrbenie;
* svrbivá vyrážka;
* tvorba modrín;
* zápal kože (napr. ekzém);
* lámanie nechtov na rukách a nohách;
* zvýšené potenie;
* vypadávanie vlasov;
* vznik alebo zhoršenie psoriázy;
* svalové kŕče;
* krv v moči;
* ťažkosti s obličkami;
* bolesť na hrudníku;
* edém (hromadenie tekutiny v tele, ktoré vedie k opuchu postihnutého tkaniva);
* horúčka;
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
* zhoršené hojenie.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne (nezvyčajné) infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
* neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
* infekcie oka;
* bakteriálne infekcie;
* diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
* rakovina vrátane rakoviny, ktorá postihuje lymfatický systém (lymfóm), a melanómu (typ rakoviny kože);
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
* vaskulitída (zápal krvných ciev);
* tremor (trasenie);
* neuropatia (poškodenie nervov);
* mozgová príhoda;
* dvojité videnie;
* strata sluchu, hučanie v ušiach;
* pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
* srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
* infarkt myokardu;
* vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
* ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
* pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
* pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pohrudnicovej dutine);
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
* ťažkosti s prehĺtaním;
* edém tváre (opuch tváre);
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
* stukovatená pečeň (hromadenie tuku v pečeňových bunkách);
* nočné potenie;
* jazvy;
* abnormálne narušenie svalov;
* systémový lupus erythematosus (imunitná porucha zahŕňajúca zápal kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
* prerušovaný spánok;
* impotencia;
* zápaly.

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
* ťažká alergická reakcia so šokom;
* skleróza multiplex;
* nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu do oka a Guillainov‑Barrého syndróm, čo je stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
* zastavenie činnosti srdca;
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
* perforácia tenkého čreva (prederavenie steny čreva);
* hepatitída (zápal pečene);
* reaktivácia infekcie hepatitídy B;
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
* Stevensov‑Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovými vyrážkami);
* edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
* multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
* lupusu podobný syndróm;
* angioedém (lokalizovaný opuch kože);
* lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

* hepatosplenický T‑lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, ktorá je často smrteľná);
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
* Kapošiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpetickým vírusom 8. Kapošiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje ako purpurovočervené škvrny na koži.
* zlyhanie pečene;
* zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
* prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty červených krviniek;
* zvýšené hodnoty tukov v krvi;
* zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* zvýšené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty krvných doštičiek;
* zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
* abnormálne hladiny sodíka v krvi;
* znížené hodnoty vápnika v krvi;
* znížené hodnoty fosfátov v krvi;
* zvýšené hladiny cukru v krvi;
* zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
* prítomnosť autoprotilátok v krvi;
* nízka hladina draslíka v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Amsparity**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku/blistri/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávať pri izbovej teplote (do 30°C) počas maximálne 30 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Hneď ako striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste striekačku prvýkrát vybrali z chladničky a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Amsparity obsahuje**

* Liečivo je adalimumab.
* Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Amsparity obsahuje sodík“).

**Ako vyzerá naplnená injekčná striekačka Amsparity a obsah balenia**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpustený v 0,8 ml roztoku.

Amsparity naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok adalimumabu. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 2 (1 náhradný), 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Amsparity sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
|  |  | |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**POKYNY NA POUŽITIE**

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Jednodávková naplnená injekčná striekačka, na subkutánnu injekciu

**Túto písomnú informáciu si uschovajte. V týchto pokynoch je krok za krokom uvedené ako pripraviť a podať injekciu.**

**Naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávajte v chladničke pri 2 °C až 8 °C.**

**Naplnenú injekčnú striekačku Amsparity uchovávajte v pôvodnej škatuľke až do jej použitia, aby sa chránila pred priamym slnečným svetlom.**

**V prípade potreby, napríklad, ak vy alebo vaše dieťa cestujete, môžete pero Amsparity uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C počas maximálne 30 dní.**

**Amsparity, injekčné pomôcky a iné lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

Amsparityna injekciu sa dodáva v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke, ktorá obsahuje jednu dávku lieku.

**Nepokúšajte** sa podávať Amsparity pokým ste si neprečítali a neporozumeli pokynom na použitie. Ak váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik rozhodne, že vy alebo váš opatrovateľ vám môže injekcie Amsparity podávať doma, mali by ste byť vyškolený, ako správne pripraviť a aplikovať Amsparity.

Je dôležité obrátiť sa na lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika a uistiť sa, že chápete pokyny k dávkovaniu Amsparity. Aby ste si lepšie zapamätali, kedy Amsparity aplikovať, môžete si to dopredu zaznačiť v kalendári. Porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ak máte alebo váš opatrovateľ má akékoľvek otázky týkajúce sa správneho podávania Amsparity.

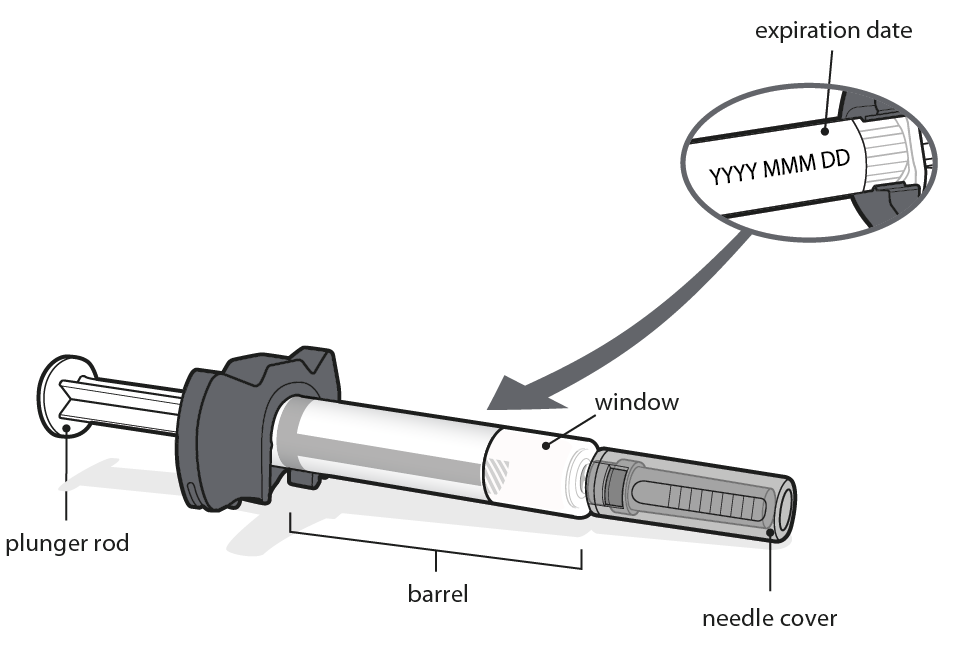
Po príslušnom vyškolení si Amsparity na injekciu môžete podať sám alebo vám mu ju môže podať opatrovateľ.

**1. Pomôcky, ktoré potrebujete na injekciu**

* Na podanie každej injekcie Amsparity budete potrebovať nasledujúce pomôcky. Nájdite si čistú, rovnú plochu, na ktorú pomôcky položíte.
* 1 naplnená injekčná striekačka Amsparity v zásobníku vo vnútri škatuľky
* 1 alkoholom napustený tampón, vo vnútri škatuľky
* 1 kúsok vaty alebo gázová podložka (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity)
* Vhodná nádoba na ostré predmety (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity).

**Dôležité:** Ak máte akékoľvek otázky o vašej Amsparity naplnenej injekčnej striekačke alebo lieku, porozrávajte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

dátum exspirácie



kryt ihly

kontrolné okienko

RRRR MMM DD

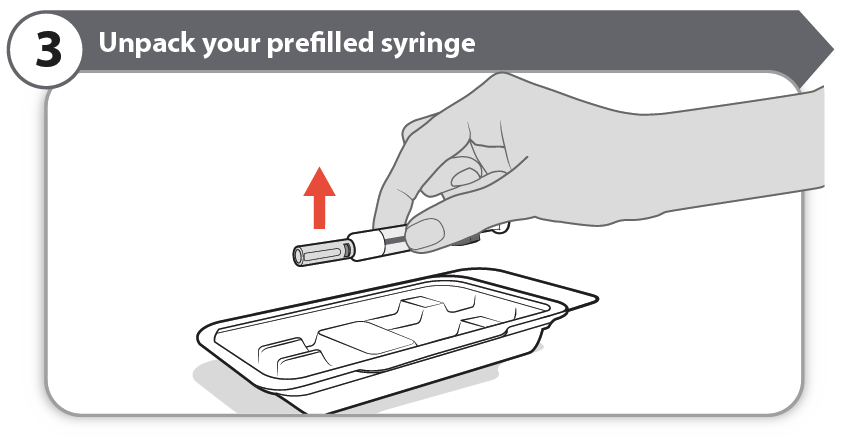
piest

telo

**2. Príprava**

* Vyberte škatuľku s Amsparity z chladničky.
* Otvorte škatuľku a vytiahnite zásobník s naplnenou injekčnou striekačkou.
* Skontrolujte škatuľku a nosič; injekčnú striekačku **nepoužívajte**, ak:
  + uplynul dátum exspirácie,
  + došlo k zmrazeniu alebo roztopeniu,
  + spadla, aj keď nevyzerá poškodená
  + bola mimo chladničky viac ako 30 dní,
  + sa zdá, že je poškodená,
  + je roztrhnuté prelepenie na novej škatuľke.
* Ak platí čokoľvek z vyššie uvedeného, zlikvidujte vašu naplnenú injekčnú striekačku rovnakým spôsobom ako použitú striekačku. Budete potrebovať nové pero na podanie vašej injekcie.
* Umyte si ruky s mydlom a vodou a úplne si ich osušte.

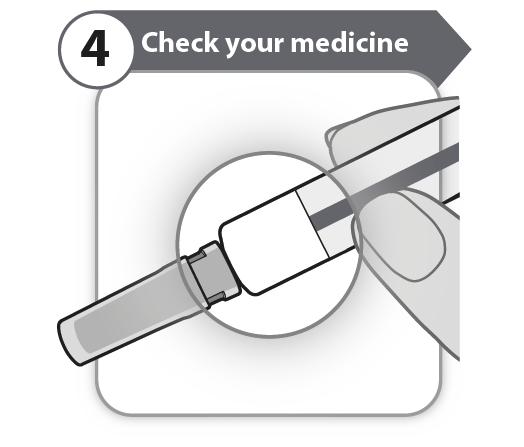
Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa lieku, obráťte sa, prosím, na svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.



**Odbalenie naplnenej striekačky**

* Odlúpnite papierový uzáver zo zásobníka.
* Zo zásobníka vyberte 1 naplnenú injekčnú striekačku a pôvodnú škatuľku s nepoužitými naplnenými injekčnými striekačkami vráťte späť do chladničky.
* **Nepoužívajte** injekčnú striekačku, ak sa zdá byť poškodená.
* Vašu naplnenú injekčnú striekačku môžete použiť hneď po vybratí z chladničky.
* Pre pohodlnejšie podanie injekcie môžete nechať naplnenú inkečnú striekačku 15 až 30 minút pred podaním injekcie stáť pri izbovej teplote mimo priameho slnečného svetla.
* **Neodstraňujte** kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.

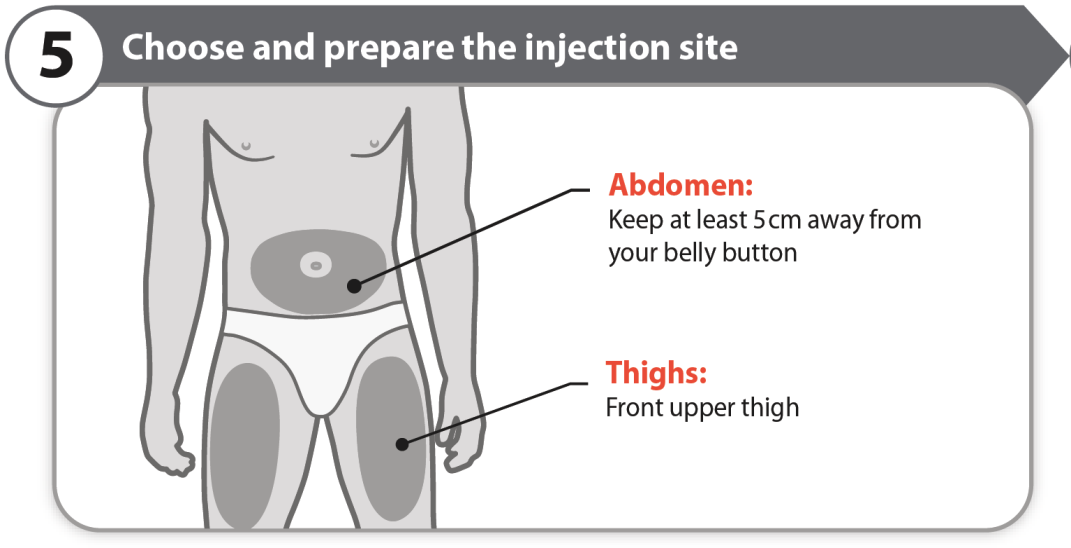
**Naplnenú injekčnú striekačku vždy držte za jej telo, aby ste predišli poškodeniu.**



**Kontrola lieku**

* Dôkladne si prezrite liek v kontrolnom okienku.
* Jemne nakloňte vašu naplnenú injekčnú striekačku tam a späť a skontrolujte liek.
* Uistite sa, že liek v naplnenej injekčnej striekačke je bezfarebný až veľmi svetlohnedý a neobsahuje žiadne vločky alebo častice. Nevadí, ak vidíte jednu alebo viac vzduchových bubliniek v kontrolnom okienku. **Nepokúšajte** sa vzduchové bublinky odstrániť.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa lieku, obráťte sa, prosím, na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



**Stehná**

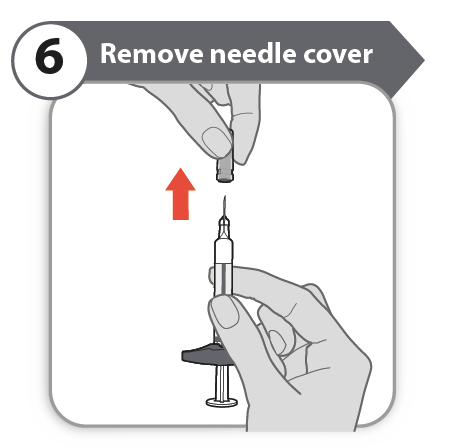
Horné stehno

**Brucho**

Zachovajte najmenej 5 cm vzdialenosť od pupku.

**Výber a príprava miesta vpichu injekcie**

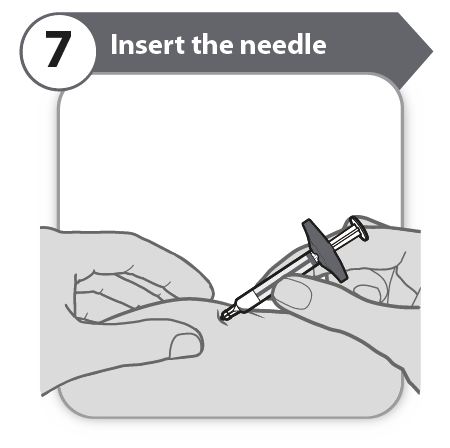
* Pri každom podaní injekcie si vyberte odlišné miesto.
* **Nepodávajte** injekciu do oblasti kostí alebo do tých oblastí na koži, ktoré sú odreté, začervenané, bolestivé (citlivé) alebo stvrdnuté. Nepodávajte injekciu do oblastí s jazvami alebo škrabancami.
* Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu priamo do žiadneho vyvýšeného, zhrubnutého, začervenaného alebo šupinatého miesta na koži ani do lézií na koži.
* **Nepodávajte** injekciu cez odev.
* Utrite kožu tampónom napusteným alkoholom.
* Miesto injekcie nechajte uschnúť.



**Odstránenie krytu ihly**

* Držte naplnenú striekačku za jej telo. Keď ste pripravený na podanie injekcie, opatrne ťahom rovno dopredu dajte dole kryt ihly mimo svojho tela.
* Je normálne, ak po odstránení krytu uvidíte na konci ihly pár kvapiek lieku.
* Kryt ihly zahoďte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov.

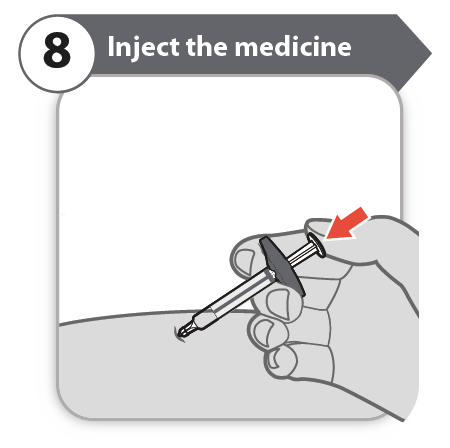
**Poznámka:** S naplnenou injekčnou striekačkou zaobchádzajte opatrne, aby nedošlo k náhodnému pichnutiu ihlou.



**Zasunutie ihly**

* Jemne uchopte záhyb na koži v oblasti vyčisteného miesta vpichu.
* Do kože zapichnite celú ihlu pod 45 stupňovým uhlom ako je znázornené na obrázku.
* Po zapichnutí ihly uvoľnite uchopenú kožu.

**Poznámka: Nevpichujte** opakovane ihlu do kože. Ak už bola ihla vpichnutá do kože a vy si rozmyslíte kam chcete injekciu aplikovať, budete potrebovať novú naplnenú injekčnú striekačku.

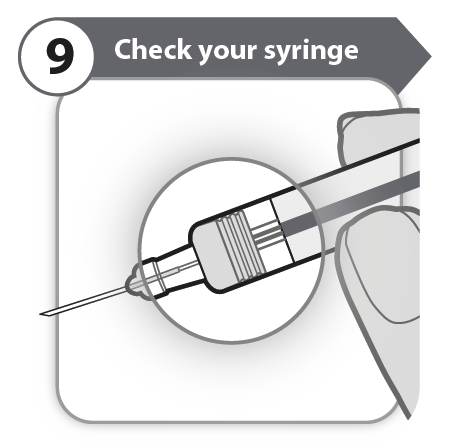


**Podanie lieku**

* Pomalým a plynulým tlakom zatláčajte piest úplne dolu, kým nie je telo striekačky prázdne. Aplikácia dávky trvá zvyčajne 2 až 5 sekúnd.

**Poznámka:** Odporúča sa podržať injekčnú striekačku v koži ešte ďalších 5 sekúnd potom ako ste piest zatlačili úplne nadol.

* Ihlu vytiahnite z kože pod rovnakým uhlom ako ste je zapichli.



**Kontrola injekčnej striekačky**

* Skontrolujte, či je injekčná striekačka úplne prázdna a neobsahuje žiadny liek.
* **Nikdy ihlu znova nezapichujte.**
* **Nikdy nedávajte kryt späť na ihlu.**

**Poznámka:** Ak nie je v tejto polohe možné vidieť sivý uzáver, možno ste nevpichli všetok liek. Okamžite sa obráťte na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



**Likvidácia použitej injekčnej striekačky**

* Injekčnú striekačku hneď zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára alebo lekárnika a v súlade s miestnymi zdravotníckymi a bezpečnostnými zákonmi.



**Po podaní injekcie**

* Pozorne si pozrite miesto vpichu. Ak je tam krv, použite kúsok vaty alebo gázovú podložku a niekoľko sekúnd jemne tlačte na miesto vpichu.
* Miesto **nepretierajte**.

**Poznámka:** Všetky nepoužité injekčné striekačky uchovávajte v chladničke v pôvodnej škatuľke.

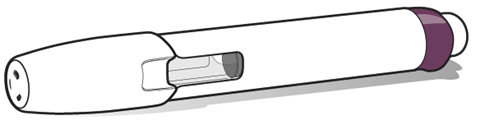
Pozri

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

**Písomná informácia pre používateľa**

**Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere**

adalimumab



**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

* Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
* Váš lekár vám vydá aj Informačnú kartičku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Amsparity a počas liečby Amsparity. Majte túto Informačnú kartičku pre pacienta vždy pri sebe.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
* Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
* Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Amsparity a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amsparity

3. Ako používať Amsparity

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Amsparity

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Amsparity a na čo sa používa**

Amsparity obsahuje účinnú látku adalimumab, čo je liek, ktorý pôsobí na imunitný (obranný) systém vášho tela.

Amsparity je určená na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

* reumatoidná artritída,
* polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
* pediatrická artritída spojená s entezitídou,
* ankylozujúca spondylitída,
* axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy,
* psoriatická artritída,
* psoriáza,
* hidradenitis suppurativa,
* Crohnova choroba,
* ulcerózna kolitída a
* neinfekčná uveitída.

Aktívna zložka Amsparity adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je iná bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Prostredníctvom pripojenia na TNFα Amsparity blokuje jeho účinok a znižuje zápal pri týchto ochoreniach.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Amsparity sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky dostatočne neúčinkujú, dostanete Amsparity na liečbu reumatoidnej artritídy.

Amsparity je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Amsparity môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Amsparity sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak váš lekár usúdi, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Amsparity.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Amsparity sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nie sú dostatočne účinné, pacienti dostanú na liečbu svojej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy Amsparity.

Pediatrická atritída spojená s entezitídou

Pediatrická artritída spojená s entezitídou je zapálové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Amsparity sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Pacienti môžu najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, pacienti dostanú na liečbu artritídy spojenej s entezitídou Amsparity.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Amsparity sa používa u dospelých na liečbu týchto stavov. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia dostanete Amsparity.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Amsparity sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Amsparity môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež mať vplyv na nechty, spôsobovať ich rozpadanie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Amsparity sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Amsparity sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku 4 až 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a liečby s UV svetlom buď neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Amsparity sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Amsparity môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky dostatočne neúčinkujú, dostanete Amsparity.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čriev.

Amsparity sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov.

Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Amsparity.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Amsparity sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznu kolitídu, najprv môžete dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

Neinfekčná uveitída u dospelých a u detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Amsparity pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Amsparity sa používa na liečbu:

* + dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú stranu oka
  + detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Amsparity.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Amsparity**

**Nepoužívajte Amsparity**

* + Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
  + Ak máte závažnú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy, sepsy (otravy krvi) alebo oportúnnych infekcií (nezvyčajné infekcie, ktoré sa spájajú s oslabeným imunitným systémom). Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami (pozri „Upozornenia a opatrenia“).
  + Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhávanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

**Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať Amsparity.

Je dôležité, aby ste si vy a váš lekár zaznamenávali názvy a čísla šarží vášho lieku.

Alergické reakcie

* + Ak máte alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Amsparity a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* + Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Amsparity. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
  + V priebehu liečby Amsparity môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s vašimi pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie (nezvyčajné infekčné organizmy) a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporúčať dočasné zastavenie liečby Amsparity.

Tuberkulóza (TBC)

* Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Amsparity na znaky a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pre pacienta.
* Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu.
* Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy.
* Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (napríklad pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, nedostatok energie, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Cestovateľská/opakujúca sa infekcia

* Oznámte svojmu lekárovi ak, žijete alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza.
* Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Počas liečby Amsparity by ste mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Vírus hepatitídy B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak máte aktívnu HBV infekciu alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. Adalimumab môže reaktivovať HBV infekciu u ľudí, ktorí sú prenášačmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV infekcie život ohrozujúca.

Osoby staršie ako 65 rokov

* Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Amsparity náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Amsparity mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Amsparity. Váš lekár môže odporúčať dočasné prerušenie liečby Amsparity.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Amsparity alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

* Určité očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií alebo vírusov, ktoré spôsobujú ochorenia, čo môže spôsobiť infekcie a nesmú sa podávať počas liečby Amsparity. Predtým, ako dostanete akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to so svojím lekárom. Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Amsparity. Ak ste počas tehotenstva liečená Amsparity, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Amsparity, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Srdcové zlyhávanie

* Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne srdcové zlyhávanie a ste liečený Amsparity, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhávania. Ak sa vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhávania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.

Rakovina

* Pri používaní adalimumabu alebo iných TNFα blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krvinky a kostnú dreň). Ak používate Amsparity, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich adalimumab, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo merkaptopurínom. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate azatioprín alebo merkaptopurín spolu Amsparity.
* Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože. Ak sa počas liečby objavia nové oblasti poškodenej kože alebo ak sa zmení vzhľad existujúcich markerov alebo oblastí poškodenia, povedzte to svojmu lekárovi.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNFα blokátorom hlásili prípady rakoviny, inej ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNFα blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Amsparity viesť k vzniku syndrómu podobnému lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Iné lieky a Amsparity**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Amsparity sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte Amsparity s liekmi, ktoré obsahujú liečivo anakinra alebo abatacept, pre zvýšené riziko závažnej infekcie. Kombinovanie adalimumabu a iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára.

**Tehotenstvo a dojčenie**

Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní Amsparity.

Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Amsparity sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.

Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.

Amsparity sa môže používať počas dojčenia.

Ak dostávate Amsparity počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Amsparity, ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Amsparity môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Amsparity sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Amsparity obsahuje polysorbát 80**

Tento liek obsahuje 0,16 mg polysorbátu 80 v každom 0,8 ml jednodávkovom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,2 mg/ml polysorbátu 80. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**Amsparity obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Amsparity**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár môže predpísať inú veľkosť dávky Amsparity, ak potrebujete inú dávku.

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie).

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Amsparity sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár uváži, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Amsparity.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne Amsparity metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti, dospievajúci a dospelí s artritídou spojenou s entezitídou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčaná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Amsparity si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ložiskovou psoriázou

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 20 mg, po ktorej nasleduje 20 mg o jeden týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Odporúčané dávkovanie Amsparity je úvodná dávka 40 mg, po ktorej nasleduje 40 mg o jeden týždeň. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospievajúci s hidradenitis suppurativa vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac

Odporúčaná dávka Amsparity je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúc o 2 týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg*

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúc o nasledujúce dva týždne.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

*Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Amsparity u dospelých s ulceróznou kolitídou je najprv 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nie je dostatočne účinná, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40* *kg*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

*Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac*

Zvyčajná úvodná dávka Amsparity je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Amsparity si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Amsparity pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Amsparity je možné podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg*

Zvyčajná dávka Amsparity je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac*

Zvyčajná dávka Amsparity je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

**Spôsob a cesta podania**

Amsparity sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod ako podať injekciu Amsparity, návod na použitie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie.**

**Ak použijete viac Amsparity, ako máte**

Ak ste náhodne podali Amsparity častejšie, ako ste mali, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite im, že ste dostali viac lieku ako bolo potrebné. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

**Ak zabudnete použiť Amsparity**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Amsparity čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

**Ak prestanete používať Amsparity**

Rozhodnutie prestať používať Amsparity prekonzultujte so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Amsparity.

**Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc,** ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
* opuchnutá tvár, ruky, nohy;
* problémy s dýchaním, prehĺtaním;
* dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

**Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné,** ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

* znaky a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, pocit slabosti alebo únavy alebo kašeľ;
* príznaky nervových problémov, ako tŕpnutie, znecitlivenie, zdvojené videnie alebo slabosť v rukách alebo nohách;
* príznaky rakoviny kože, ako opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
* znaky a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané znaky a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali s adalimumabom:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
* infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, zvýšenej tvorby hlienu v nose, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc);
* bolesť hlavy;
* bolesť brucha;
* nevoľnosť a vracanie;
* vyrážka;
* bolesť svalov alebo kĺbov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy);
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
* infekcie ucha;
* infekcie úst (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
* infekcie reprodukčného systému;
* infekcie močového ústrojenstva;
* mykotické infekcie;
* infekcie kĺbov;
* nezhubné nádory;
* rakovina kože;
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
* dehydratácia;
* výkyvy nálady (vrátane depresie);
* úzkosť;
* poruchy spánku;
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
* migréna;
* príznaky stlačenia nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
* poruchy zraku;
* zápal oka;
* zápal očného viečka a opuch oka;
* závrat (pocit točenia miestnosti);
* pocit rýchleho tlkotu srdca;
* vysoký krvný tlak;
* návaly horúčavy;
* hematóm (tuhý opuch so zrazenou krvou);
* kašeľ;
* astma;
* dýchavičnosť;
* krvácanie do tráviaceho traktu;
* porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
* refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdkového obsahu);
* Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
* svrbenie;
* svrbivá vyrážka;
* tvorba modrín;
* zápal kože (napr. ekzém);
* lámanie nechtov na rukách a nohách;
* zvýšené potenie;
* vypadávanie vlasov;
* vznik alebo zhoršenie psoriázy;
* svalové kŕče;
* krv v moči;
* ťažkosti s obličkami;
* bolesť na hrudníku;
* edém (hromadenie tekutiny v tele, ktoré vedie k opuchu postihnutého tkaniva);
* horúčka;
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
* zhoršené hojenie.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne (nezvyčajné) infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
* neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
* infekcie oka;
* bakteriálne infekcie;
* diverkulitída (zápal a infekcia hrubého čreva);
* rakovina vrátane rakoviny, ktorá postihuje lymfatický systém (lymfóm), a melanómu (typ rakoviny kože);
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
* vaskulitída (zápal krvných ciev);
* tremor (trasenie);
* neuropatia (poškodenie nervov);
* mozgová príhoda;
* dvojité videnie;
* strata sluchu, hučanie v ušiach;
* pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie tepu;
* srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
* infarkt myokardu;
* vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
* ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
* pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
* pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pohrudnicovej dutine);
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
* ťažkosti s prehĺtaním;
* edém tváre (opuch tváre);
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
* stukovatená pečeň (hromadenie tuku v pečeňových bunkách);
* nočné potenie;
* jazvy;
* abnormálne narušenie svalov;
* systémový lupus erythematosus (imunitná porucha zahŕňajúca zápal kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
* prerušovaný spánok;
* impotencia;
* zápaly.

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
* ťažká alergická reakcia so šokom;
* skleróza multiplex;
* nervové poruchy (ako sú zápal očného nervu do oka a Guillainov‑Barrého syndróm, čo je stav ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
* zastavenie činnosti srdca;
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
* perforácia tenkého čreva (prederavenie steny čreva);
* hepatitída (zápal pečene);
* reaktivácia infekcie hepatitídy B;
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
* Stevensov‑Johnsonov syndróm (život ohrozujúca reakcia s príznakmi podobnými chrípke a pľuzgierovými vyrážkami);
* edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
* multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
* syndróm podobný lupusu;
* angioedém (lokalizovaný opuch kože);
* lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

* hepatosplenický T‑lymfóm (zriedkavá rakovina krvi, ktorá je často smrteľná);
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
* Kapošiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpetickým vírusom 8. Kapošiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje ako purpurovočervené škvrny na koži.
* zlyhanie pečene;
* zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou);
* prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto nežiaduce udalosti zahŕňajú:

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty červených krviniek;
* zvýšené hodnoty tukov v krvi;
* zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté** (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

* zvýšené hodnoty bielych krviniek;
* znížené hodnoty krvných doštičiek;
* zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
* abnormálne hladiny sodíka v krvi;
* znížené hodnoty vápnika v krvi;
* znížené hodnoty fosfátov v krvi;
* zvýšené hladiny cukru v krvi;
* zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
* prítomnosť autoprotilátok v krvi;
* nízka hladina draslíka v krvi.

**Menej časté** (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene).

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

* znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Amsparity**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení/škatuľke po skratke EXP.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napríklad ak cestujete) môžete jednorazové naplnené pero Amsparity uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas maximálne 30 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Hneď ako pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 30 dní alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ho dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, keď ste pero prvýkrát vybrali z chladničky, a dátum, po ktorom sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Amsparity obsahuje**

* Liečivo je adalimumab.
* Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidín hydrochlorid monohydrát, sacharóza, edetát disodný dihydrát, L-metionín, polysorbát 80 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Amsparity obsahuje polysorbát 80“ a „Amsparity obsahuje sodík“).

**Ako vyzerá naplnené pero Amsparity a obsah balenia**

Amsparity 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Amsparity naplnené pero obsahuje číry, bezfarebný až veľmi svetlohnedý roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených pier na použitie pacientom s 2 (1 náhradný), 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Amsparity sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgicko

**Výrobca**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Kύπρος**  PFIZER EΛΛAΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)  Τηλ: +357 22 817690 |
|  |  | |
| **Česká Republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420-283-004-111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel: +36 1 488 3700 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 201 100 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutchland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055-51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)10 406 43 01 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ,  Клон България  Teл: +359 2 970 4333 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **Ελλάδα**  PFIZER EΛΛAΣ A.E.  Τηλ.: +30 210 67 85 800 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **España**  Pfizer S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **România**  Pfizer România S.R.L  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **Slovenija**  Pfizer Luxembourg SARL*,* Pfizer, podružnica  za svetovanje s področja farmacevtske  dejavnosti, Ljubljana  Tel: +386 (0)1 52 11 400 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **Slovenská republika**  Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  Tel: +421 2 3355 5500 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Tel: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Pfizer Oy  Puh/Tel: +358 (0)9 430 040 |
| **Italia**  Pfizer S.r.l.  Tel: +39 06 33 18 21 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |
| **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel. +371 67035775 |  |
| **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel. +3705 2514000 |  |

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**POKYNY NA POUŽITIE**

Amsparity (adalimumab) Jednodávkové naplnené pero

40 mg

na subkutánnu injekciu

**Túto písomnú informáciu si uschovajte. V týchto pokynoch je krok za krokom uvedené ako pripraviť a podať injekciu.**

**Pero Amsparity uchovávajte v chladničke pri 2 °C až 8 °C.**

**Pero Amsparity uchovávajte v pôvodnej škatuli až do jeho použitia, aby sa chránil pred priamym slnečným svetlom.**

**V prípade potreby, napríklad, ak vy alebo vaše dieťa cestujete, môžete pero Amsparity uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C počas maximálne 30 dní.**

**Amsparity, injekčné pomôcky a iné lieky uchovávajte mimo dosahu detí.**

Amsparityna injekciu sa dodáva v jednorazovom pere, ktoré obsahuje jednu dávku lieku.

**Nepokúšajte** sa podávať Amsparity pokým ste si neprečítali a neporozumeli pokynom na použitie. Ak váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik rozhodne, že vy alebo váš opatrovateľ vám môže injekcie Amsparity podávať doma, mali by ste byť vyškolený, ako správne pripraviť a aplikovať Amsparity.

Je dôležité obrátiť sa na lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika a uistiť sa, že chápete pokyny k dávkovaniu Amsparity. Aby ste si lepšie zapamätali, kedy Amsparity aplikovať, môžete si to dopredu zaznačiť v kalendári. Porozprávajte sa s lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom, ak máte alebo váš opatrovateľ má akékoľvek otázky týkajúce sa správneho podávania Amsparity.

Po príslušnom vyškolení si Amsparity na injekciu môžete podať sám alebo vám mu ju môže podať opatrovateľ.

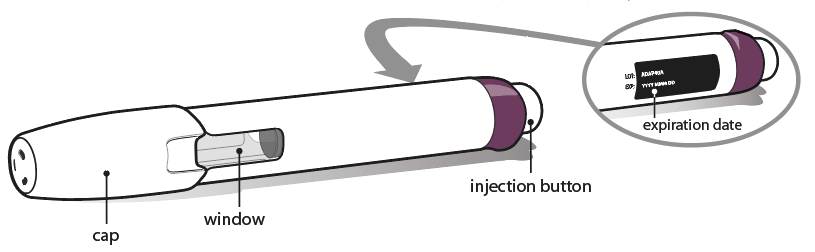
**1. Pomôcky, ktoré potrebujete**

* Na podanie každej injekcie Amsparity budete potrebovať nasledujúce pomôcky. Nájdite si čistú, rovnú plochu, na ktorú pomôcky položíte.
  + 1 pero Amsparity vo vnútri škatuľky
  + 1 alkoholom napustený tampón, vo vnútri škatuľky
  + 1 kúsok vaty alebo gázová podložka (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity)
* Vhodná nádoba na ostré predmety (nie je súčasťou škatuľky s Amsparity).

**Dôležité:** Ak máte akékoľvek otázky o vašom Amsparity pere alebo lieku, porozrávajte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

**2. Príprava**

* Vyberte škatuľku s Amsparity z chladničky.
* Vyberte 1 pero Amsparity a alkoholom napustený tampón. Pero uchovávajte mimo priameho slnečného svetla. Pôvodnú škatuľku s nepoužitými perami vráťte späť do chladničky.
* Pero **nepoužívajte**, ak:
  + spadlo alebo ak spadla škatuľka, v ktorej je uložené,
  + došlo k zmrazeniu alebo roztopeniu,
  + sa zdá, že je poškodené,
  + je roztrhnuté prelepenie na novej škatuľke,
  + bolo mimo chladničky viac ako 30 dní,
  + uplynul dátum exspirácie.
* Ak platí čokoľvek z vyššie uvedeného, zlikvidujte vaše pero rovnakým spôsobom ako použité pero. Budete potrebovať nové pero na podanie vašej injekcie.
* Pero môžete použiť hneď po vybratí z chladničky.
* Pre pohodlnejšie podanie injekcie môžete nechať pero 15 až 30 minút pred podaním injekcie stáť pri izbovej teplote mimo priameho slnečného svetla.
* Umyte si ruky s mydlom a vodou a úplne si ich osušte.
* Vrchnák **nedávajte dole**, kým nie ste pripravený na podanie injekcie.

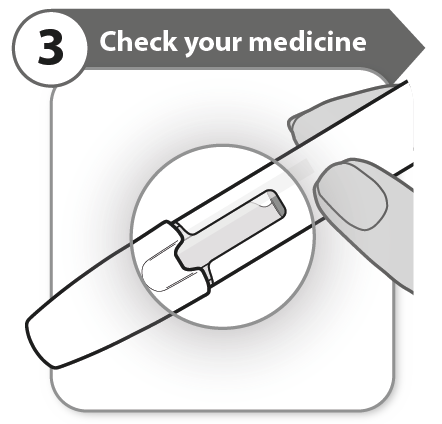


injektovacie tlačidlo

kontrolné okienko

vrchnák

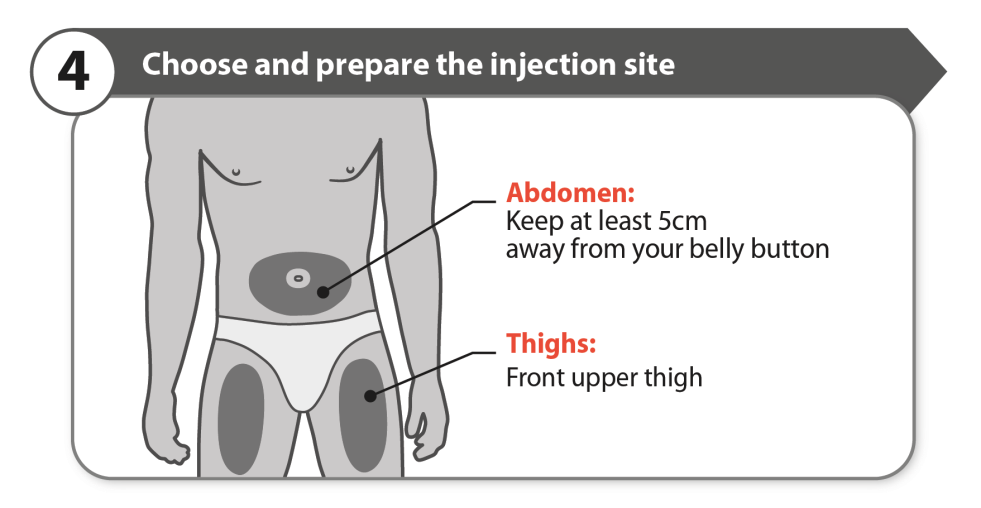
dátum exspirácie



**Kontrola lieku**

* Dôkladne si prezrite liek v kontrolnom okienku.
* Jemne nakloňte pero tam a späť a skontrolujte liek.
* Perom **netrepte**. Trepanie môže poškodiť liek.
* Uistite sa, že liek v pere je bezfarebný až veľmi svetlohnedý a neobsahuje žiadne vločky alebo častice. Nevadí, ak vidíte jednu alebo viac vzduchových bubliniek v kontrolnom okienku. **Nepokúšajte** sa vzduchové bublinky odstrániť.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa lieku, obráťte sa, prosím, na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.



**Stehná**

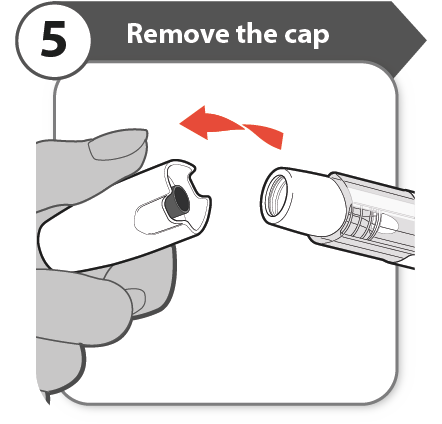
Horné stehno

**Brucho**

Zachovajte najmenej 5 cm vzdialenosť od pupku.

**Výber a príprava miesta vpichu injekcie**

* Pri každom podaní injekcie si vyberte odlišné miesto.
* **Nepodávajte** injekciu do oblasti kostí alebo do tých oblastí na koži, ktoré sú odreté, začervenané, bolestivé (citlivé) alebo stvrdnuté. Nepodávajte injekciu do oblastí s jazvami alebo škrabancami.
  + Ak máte psoriázu, **nepodávajte** injekciu priamo do žiadneho vyvýšeného, zhrubnutého, začervenaného alebo šupinatého miesta na koži ani do lézií na koži.
* **Nepodávajte** injekciu cez odev.
* Utrite kožu tampónom napusteným alkoholom.
* Miesto injekcie nechajte uschnúť.

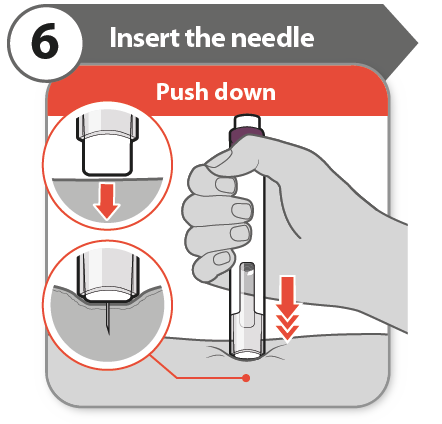
****

**Odstráňte vrchnák**

* Pootočte a vytiahnite vrchnák
* Vrchnák odhoďte do nádoby na ostré predmety. Už ho nebudete potrebovať.
* Je normálne, ak po odstránení krytu uvidíte na konci ihly pár kvapiek lieku.

**Varovanie:** S perom zaobchádzajte opatrne, aby ste sa nedopatrením neporanili ihlou.

**Poznámka:** Po odstránení vrchnáka ostáva kryt ihly vo vnútri.



**Zatlačenie**

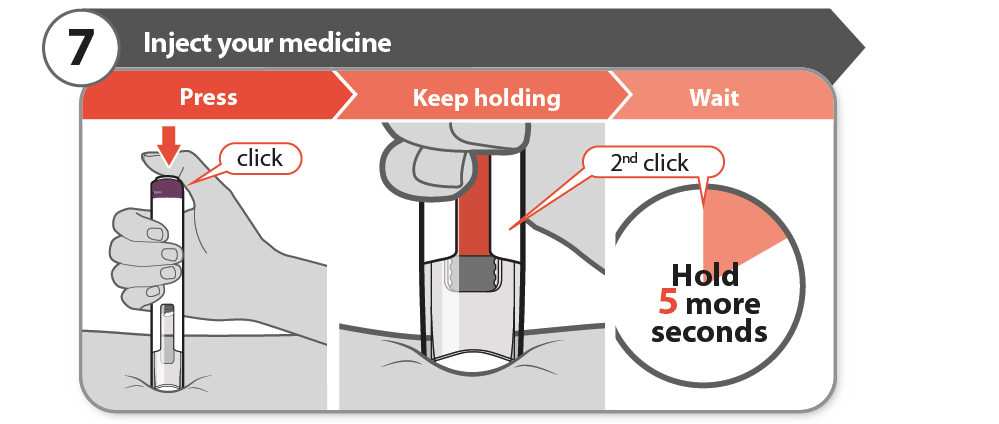
**Zasunutie ihly**

* Pevne **zatlačte** pero do kože pod uhlom 90 stupňov ako je znázornené na obrázku.

**Poznámka:** Pri zatlačení pera ihla prejde do kože. Injektovacie tlačidlo sa odblokuje, keď pero zatlačíte dostatočne pevne.

* **Pero držte zatlačené do kože až kým neprejdete ku kroku 8.**

**Poznámka: Nevpichujte** opakovane ihlu do kože, ak si rozmyslíte kam chcete injekciu aplikovať. Budete potrebovať nové pero, ak už bola ihla vpichnutá do kože.



**Podržte ďalších 5 sekúnd**

**2. klik**

**Klik**

**Zatlačte**

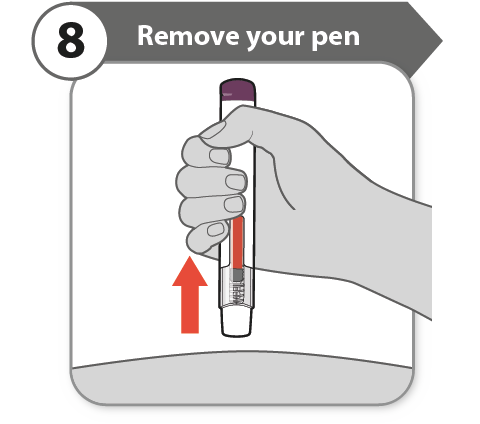
**Čakajte**

**Stále držte**

**Injektujte liek**

* Injektovacie tlačidlo **stlačte** úplne nadol a budete počuť klik. Keď sa injekcia začala, tlačidlo môžete pustiť.
* Pero **stále držte** pevne oproti koži, kým sa cez kontrolné okienko nasúva oranžový stĺpec. Aplikácia dávky trvá zvyčajne 3 až 10 sekúnd.
* **Počkajte** ešte najmenej 5 sekúnd po 2. kliku, aby sa liek mohol absorbovať.

**Poznámka:** ak nemôžete injektovacie tlačidlo stlačiť nadol, je to preto, že netlačíte pero dole dostatočne pevne. Prst dajte preč z tlačidla a zatlačte pero pevnejšie proti koži. Potom zatlačte tlačidlo znova. Ak to stále nefunguje, napínanie alebo štípanie kože môže urobiť miesto vpichu pevnejšie, čo umožní ľahšie zatlačenie injektovacieho tlačidla.

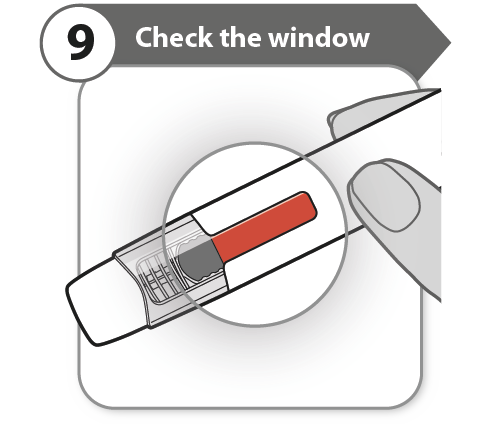


**Vytiahnite pero**

* **Pero nevyberajte kým ste nevyčkali najmenej 5 sekúnd po 2. kliku.**
* Vytiahnite pero z kože.

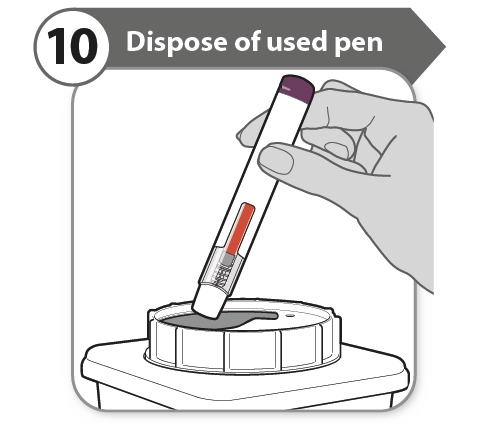
**Poznámka:** Keď vytiahnete pero z kože, ihla sa automaticky prekryje.

* Ak vidíte viac ako kvapku lieku na koži po podaní injekcie, nabudúce počkajte trochu dlhšie, než vytiahnute pero z kože.



**Skontrolujte okienko**

* V kontrolnom okienku by ste mali vidieť oranžový stĺpec.
* Ak kontrolné okienko nezmenilo farbu na oranžovú alebo ak sa vám zdá, že liek sa stále injektuje, môže to znamenať, že ste nedostali celú dávku. Okamžite zavolajte svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.
* **Nepichajte si ďalšiu dávku.**



**Likvidácia použitého pera**

* Pero hneď zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika a v súlade s miestnymi zdravotníckymi a bezpečnostnými normami.



**Po podaní injekcie**

* Pozorne si pozrite miesto vpichu. Ak je tam krv, použite kúsok vaty alebo gázovú podložku a niekoľko sekúnd jemne tlačte na miesto vpichu.
* **Nepretierajte** miesto vpichu.

**Poznámka:** Všetky nepoužité perá uchovávajte v chladničke v pôvodnej škatuľke.

Pozri

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta