Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Humira a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMA/N/0000249136).

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Humira>

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 0,2 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

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v každej 20 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Humira 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 ochorenie upravujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs - DMARD). Humira sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť v monoterapii, pozri časť 5.1). Humira sa neskúmala u pacientov mladších ako 2 roky.

*Artritída spojená s entezitídou*

Humira 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

Humira 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

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali nedostatočnúodpoveď 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

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

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

Počas liečby Humirou 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 Humiry u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Humira sa podáva každý druhý týždeň vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry 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 Humiry u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

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

*Artritída spojená s entezitídou*

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

**Tabuľka 2. Dávkovanie Humiry 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 |

Humira sa neskúmala u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

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

**Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry 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 Humirou, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 4 roky.

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

**Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom** |
| --- | --- | --- |
| < 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.

V tejto indikácii nie je relevantné použitie Humiry u detí mladších ako 6 rokov.

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

## Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

**Tabuľka 5. Dávkovanie Humiry 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 Humirou 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 Humiry u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

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

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

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

Humira 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 zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

#### Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného 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 Humirou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Humirou 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 Humirou (pozri *Iné oportúnne infekcie*).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Humirou 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 Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré 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 Humiru.

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 Humirou. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Humiry 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 Humirou vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby Humirou znova rozvinula tuberkulóza.

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

*Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich Humiru 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 prejavy 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 Humiry 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 Humiry, 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 Humirou 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 nositeľov HBV, u ktorých je potrebná liečba Humirou, sa majú podrobne sledovať prejavy 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 Humiry a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Humiry, 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 opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Humirou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Humirou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Humirou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B- a 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 eventuálne 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 išlo 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 Humirou 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 Humirou. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Humirou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s Humirou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Humirou 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 kožnej rakoviny pred a počas liečby Humirou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom 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 Humiry boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Humiru musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Humirou.

Očkovanie

V štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, ktorým sa podáva Humira.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

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

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

Liečba Humirou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok.Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Humirou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Humira 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 terapii etanerceptom a anakinrou sa podobná toxicita môže 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 Humirou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Humiru a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich Humiru 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 Humira nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení Humirou, 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

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v každej 20 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Kombinácia Humiry 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 Humiry.

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 malformácie 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 štúdii 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 vakcín (napr. BCG vakcína) 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 Humira sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 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, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich 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 Humirou a 5,4 % u 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 Humiry boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je Humira, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití Humiry 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 výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6 ďalej: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť 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),  Kaposiho 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 | Skleróza multiplex,  demyelinizačné ochorenie (napr. optická 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 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 | Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému) |
| Časté | Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1),  žihľavka,  tvorba modrín (vrátane purpury),  dermatitída (vrátane ekzému),  onychoklázia,  hyperhidróza,  alopécia1),  svrbenie1 |
| 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,  horúčka1) |
| Menej časté | Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho 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 Humirou každý druhý týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených Humirou 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 Humirou 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 Humirou.

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

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) 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 Humirou 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. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní Humiry u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V štúdii s Humirou v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní Humiry 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 Humirou v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 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 Humirou a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa u dvoch z 3441 pacientov liečených Humirou 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.

*Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest*

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou 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 Humirou 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 Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

V štúdii fázy 3 s Humirou 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 klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených Humirou a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (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 Humirou a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených Humirou a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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 Humiry a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s Humirou samotnou.

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

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 Humirou 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 Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby Humirou 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*

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry 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. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Humiry alebo placebo 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, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Humiry 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 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 Humiry každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Humiry 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 Humiry/MTX každý druhý týždeň až 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, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii 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 Humirou, 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 7.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 7**  **ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách**  **(percento pacientov)** | | | | | | |
| Odpoveď | RA štúdia Ia\*\* | | RA štúdia IIa\*\* | | RA štúdia IIIa\*\* | |
|  | Placebo/ MTXc  n=60 | Humirab/ MTXc  n=63 | Placebo  n=110 | Humirab  n=113 | Placebo/ MTXc  n=200 | Humirab/ 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 Humiry podávanej každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01, Humira *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 odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Humirou 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** | **Humira**  **n=274** | **Humira/MTX**  **n=268** | **Hodnota pa** | **Hodnota pb** | **Hodnota pc** |
| 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 hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu | | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Humira/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Humirou v monoterapii. Kombinovaná terapia Humira/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a Humirou (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 Humirou v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu Humira/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby Humirou. 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 Humirou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score - TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Humirou/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 Humiry 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 Humiry 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 | Humira/MTX  40 mg každý druhý týždeň | Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivostib) | Hodnota p |
| 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 |
| Skóre JSNd | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |

**a**metotrexát

b95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Humirou.

cna základe analýzy poradia

dzúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabuľka 10Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V | | | | | | |
|  | MTX  n=257  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira  n=274  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira/MTX  n=268  (95 % interval spoľahlivosti) | Hodnota pa | Hodnota pb | Hodnota pc |
| 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 |
| Skóre JSN | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |
| a hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou 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 Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (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, Humirou v monoterapii a na kombinovanú liečbu Humirou/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez rádiografickej 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 primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Humiry 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 Humiry vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS), ako 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 dosiahlí zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorí pokračovalí 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 Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou 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 Humiry 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 fototerapiou. Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 Humiru 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 Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň alebo placeba počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre 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 Humiry 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 Humiry 80 mg a potom 40 mg Humiry každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce Humiru 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 %) cez „stredne ťažké“ (48 %) a „ťažké“ (46 %) až po „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili všetkých klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 so psoriázou, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním Humiry 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 (%)** | **Humira 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: Čistý/minimálny** | 17 (4,3) | 506 (62,2)b |
| a Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota  b p<0,001, Humira verzus placebo | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 12**  **Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) - Účinnosť v 16. týždni** | | | |
|  | **Placebo**  **N=53**  **n (%)** | **MTX**  **N=110**  **n (%)** | **Humira 40 mg eow**  **N=108**  **n (%)** |
| **≥ PASI 75** | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) a, b |
| **PASI 100** | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) c, d |
| **PGA: Čistý/minimálny** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) a, b |
| a p < 0,001 Humira verzus placebo  b p < 0,001 Humira verzus metotrexát  c p < 0,01 Humira verzus placebo  d p < 0,05, Humira 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 podávala Humira, 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 Humirou v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe Humirou pokračovali v otvorenom predĺženom 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, v ktorej sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti alebo tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, dosiahlo po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) 69,6 % z týchto pacientov skóre PASI 75 a 55,7 % skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke.

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 skóre 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 zo 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 Humiry 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 Humiry, 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 Humiru v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg Humiry, 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 Humirou 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). Humira preukázala 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 | Humira  40 mg eow  N=109 | Placebo N=108 | Humira  40 mg eow  N=109 | Humira  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 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, Humira verzus placebo | | | | | |

Pacienti liečení Humirou preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI v porovnaní s placebom.

*Crohnova choroba u dospelých*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 používaní 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 Humiry 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 dostali buď 160 mg Humiry 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** | **Humira**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Humira**  **160/80 mg N=76** | **Placebo**  **N=166** | **Humira**  **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 Humira 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 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** | **Humira 40 mg  každý druhý týždeň** | **Humira 40 mg každý týždeň** |
| **26. týždeň** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR-100) | 27% | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 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 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p < 0,001 pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* < 0,02 pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt  a z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených Humirou 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 u 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 Humira 80/40 mg a Humira 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 Humiry 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 Humiru 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 Humire.

*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 16). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry 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** | **Hodnota *P***b |
| **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) | NOc | 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.

1. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
2. 2-stranná hodnota P z logaritmického testu poradí.
3. 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 (%)** | **Humira Uveitis Figure 5_6** | | | | |
|  | ČAS (MESIACE) | | | | |
|  | Štúdia UV I Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)** | **Humira Uveitis Figure 5_7** | | | | |
|  | ČAS (MESIACE) | | | | |
|  | Štúdia UV II Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = HUMIRA (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 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 Humiry 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 Humiru v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

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.

U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 15,8 % (27/171) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorí neboli súbežne liečení metotrexátom, bol výskyt 25,6 % (22/86) v porovnaní s 5,9 % (5/85), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom. U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7% (1/15) pacientov, a tento jeden pacient bol súbežne liečený metotrexátom.

U pacientov s artritídou spojenou s entezitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10,9 % (5/46) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,6 % (3/22) v porovnaní so 8,3 % (2/24), keď sa adalimumab používal ako doplnkový liek k metotrexátu.

Pacienti v štúdiách s reumatoidnou artritídou I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V kľúčových štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58/1053) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 0,5 % (2/370) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súbežne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pediatrických pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 5/38 subjektov (13 %) liečených adalimumabom 0,8 mg/kg v monoterapii.

U dospelých pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 77/920 subjektov (8,4 %) liečených adalimumabom v monoterapii.

U dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom v monoterapii, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a pokračovaním v liečbe, bol výskyt protilátok proti adalimumabu po pokračujúcej liečbe (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %).

U dospelých pacientov s neinfekčnou uveitídou boli protilátky proti adalimumabu identifikované u 4,8 % (12/249) pacientov liečených adalimumabom.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída (JIA)*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

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

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená 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 MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. 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 dostávali všetci pacienti Humiru v dávke 24 mg/m2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 17 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

**Tabuľka 17**

**Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Veková skupina | Počet pacientov na vstupe 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 vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov 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**

**Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Skupina | MTX | | bez MTX | |
| Fáza |  | |  | |
| OL LI 16 týždňov |  | |  | |
| Ped ACR 30 odpoveď (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Hodnotenie účinnosti | | | | |
| Dvojito zaslepená, 32 týždňov | Humira /MTX  (N = 38) | Placebo / MTX  (N = 37) | Humira  (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 ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

b p = 0,015

c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení Humirou a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 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 Humira a MTX v porovnaní s Humirou samotnou. Berúc do úvahy tieto údaje, Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená 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 dostávali 24 mg Humiry/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 subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %.Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali Humiru po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

*Artritída spojená s entezitídou*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m2 telesného povrchu (BSA) až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o -62,6 % (medián percentuálnej zmeny -88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, 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 entezitídy, 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 Humiry bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami 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 dostávali Humiru 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg), 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1‑ 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej Humirou 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week - eow) alebo MTX.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabuľka 19: **Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni** | | |
|  | MTXa N=37 | Humira 0,8 mg/kg eow N=38 |
| PASI 75b | 12 (32,4 %) | 22 (57,9 %) |
| PGA: Čistý/minimálnyc | 15 (40,5 %) | 23 (60,5 %) |
| a MTX = metotrexát  b P=0,027, Humira 0,8 mg/kg verzus MTX  c P=0,083, Humira 0,8 mg/kg verzus MTX | | |

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období 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*

Humira sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne 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 jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 20**  **Udržiavací režim** | | |
| **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 v 26. týždni definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 21**  **Pediatrická CD štúdia**  **Klinická remisia PCDAI a odpoveď** | | | |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **Hodnota P\*** |
| **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 |
| \* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 22**  **Pediatrická CD štúdia**  **Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl** | | | |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **Hodnota p1** |
| **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 porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka  2 imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria 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 z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom 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 Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12‑týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých 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 zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PRAVDEPODOBNOSŤ ZLYHANIA LIEČBY** | | Humira PED UV KM Curve REVISED 3 | | | | | |
|  | **ČAS (TÝŽDNE)** | | | | | |
|  | Liečba | | Humira PED UV KM Curve 11 | Placebo | Humira PED UV KM Curve 11 | Adalimumab |
|  | Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov). | | | | | |

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 najnižšia 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 bola 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. 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).

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 rovnovážne koncentrácie približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny 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 Humiry v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg Humiry v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu približne 5,5 μg/ml počas obdobia indukcie. Úvodnou dávkou 160 mg Humiry v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg Humiry 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 Humiry 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

Humira nebola študovaná 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

Manitol

Polysorbát 80

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 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 Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14‑dňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Balenie obsahuje:

* 2 naplnené injekčné striekačky (0,2 ml sterilného roztoku) v blistri, každá s 1 tampónom napusteným alkoholom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/256/022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. septembra 2008

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**

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,4 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,4 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každej 40 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ formA**

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Reumatoidná artritída

Humira je indikovaná v kombinácii s metotrexátom 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.

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

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

Juvenilná idiopatická artritída

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída*

Humira 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 ochorenie modifikujúcich antireumatík (Disease-Modifyig Antirheumatic Drugs - DMARDs). Humira sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Humira sa neskúmala u pacientov mladších ako 2 roky.

*Artritída spojená s entezitídou*

Humira 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).

Axiálna spondylartritída

*Ankylozujúca spondylitída (AS)*

Humira je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

*Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS*

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

Psoriatická artritída

Humira 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 Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

Psoriáza

Humira 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

Humira 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)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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 azatioprínu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Humira 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

Humira 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

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

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

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

Dávkovanie

*Reumatoidná artritída*

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

Počas liečby Humirou 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 Humiry 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, u ktorého nedošlo počas tohto obdobia k odpovedi.

Humira 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 Humiry 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 Humiry 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.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

*Psoriáza*

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná 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 Humiry 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.

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

*Hidradenitis suppurativa*

Odporúčaný dávkovací režim Humiry 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 v 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračuje 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 Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou 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 Humiry 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň je možné znovu zaviesť (pozri časť 5.1).

Prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

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

*Crohnova choroba*

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 a následne 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) nasledované 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 Humirou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Humira sa môže aj v takom prípade znova podávať. 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 Humiry 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry 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.

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

*Ulcerózna kolitída*

Odporúčaná úvodná dávka Humiry 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 2. týždni (podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry 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 Humirou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

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

*Uveitída*

Odporúčané dávkovanie Humiry 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 Humirou sú obmedzené. Liečbu Humirou 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 Humirou.

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

Humira 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

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

**Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry 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 Humiry u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu.

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

*Artritída spojená s entezitídou*

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

**Tabuľka 2. Dávkovanie Humiry 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 |

Humira sa neskúmala u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

Humira 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 Humiry u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

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

**Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry 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, u ktorého nedošlo počas tohto obdobia k odpovedi.

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

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

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

Humira 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 u dospievajúcich pacientov s HS. Dávkovanie Humiry u týchto pacientov sa stanovilo na základe farmakokinetického modelovania a simulácie (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Humiry 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 Humiry 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou 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 Humiry je možné podľa potreby znovu zaviesť.

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

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

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

**Tabuľka 4. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom** |
| --- | --- | --- |
| < 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 Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

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

**Tabuľka 5. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná 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 Humirou 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 Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

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

## Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

**Tabuľka 6. Dávkovanie Humiry 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 Humirou 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 Humiry u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

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

Spôsob podávania

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

Humira 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 zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

**4.4** **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného 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 Humirou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Humirou 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 Humirou (pozri *Iné oportúnne infekcie).*

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

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 Humirou. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Humiry 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 Humirou vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby Humirou znova rozvinula tuberkulóza.

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

*Iné oportúnne infekcie*

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy 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 invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry 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 Humiry, 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 Humirou majú byť pacienti 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 Humirou, sa majú podrobne sledovať prejavy 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 Humiry a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Humiry, 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 opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Humirou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Humirou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Humirou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B- a 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 eventuálne 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 išlo 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 Humirou 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 Humirou. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Humirou nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňujúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo v liečbe s Humirou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Humirou 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 kožnej rakoviny pred a počas liečby Humirou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom 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 Humiry boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Humiru musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Humirou.

Očkovanie

V štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, liečených Humirou.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

Pacientov, používajúcich Humiru, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

Liečba Humirou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Humirou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Humira 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 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 limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených Humirou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Humiru a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich Humiru 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 Humira nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení Humirou, 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

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každej 40 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

**4.5** **Liekové a iné interakcie**

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

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

Kombinácia Humiry 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 Humiry.

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 malformácie 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 štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených 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 vakcín (napr. BCG vakcína) 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 Humira sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

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

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

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 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 spondylartitídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojitozaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií bol 5,9 % u pacientov liečených Humirou a 5,4 % u 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 Humiry boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je Humira, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití Humiry boli hlásené aj fatálne infekcie 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 typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté(≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúťz 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  Časté  Menej časté | Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)  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  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  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary  Lymfóm\*\*, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm\*\*  Leukémia1)  Hepatosplenický T-bunkový lymfóm1), karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)1),  Kaposiho sarkóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému\* | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia  Leukocytóza, trombocytopénia  Idiopatická trombocytopenická purpura  Pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)  Sarkoidóza1), vaskulitída  Anafylaxia1) |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté  Časté | Zvýšenie hladiny lipidov  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  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť hlavy  Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa  Cerebrovaskulárna príhoda1), tremor, neuropatia  Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillanov-Barrého syndróm)1) |
| Poruchy oka | Časté  Menej časté | Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka  Dvojité videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté  Menej časté | Závraty  Strata sluchu, tinnitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Tachykardia  Infarkt myokardu1), arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie  Zastavenie srdca |
| Poruchy ciev | Časté  Menej časté | Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm  Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Astma, dyspnoe, kašeľ  Pľúcna embólia1), intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok1)  Pľúcna fibróza1) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť brucha, nauzea a vracanie  Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm  Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre  Intestinálna perforácia1) |
| Poruchy pečene a žlčových ciest\* | Veľmi časté  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov  Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi  Hepatitída, reaktivácia hepatidídy B1), autoimunitná hepatitída1)  Zlyhanie pečene1) |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)  Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1), žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia1), svrbenie1)  Nočné potenie, jazvy  Multiformný erytém1), Stevensov-Johnsonov syndróm1, angioedém1), kutánna vaskulitída1), lichenoidná kožná reakcia1)  Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy1) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť kostrových svalov  Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)  Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus  Syndróm podobný lupusu1 |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté  Menej časté | Poškodenie obličiek, hematúria  Noktúria |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania\* | Veľmi časté  Časté  Menej časté | Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)  Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka1  Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté  Neznáme | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálného tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi  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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiach u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených Humirou 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 štúdiach sa u dospelých a u detí liečených Humirou 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 Humirou.

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

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

*Malignity a lymfoproliferatívne poruchy*

V štúdii s Humirou 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. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní Humiry u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickom skúšaní Humiry u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s Humirou v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní Humiry 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 Humirou v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít približne 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 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 Humirou 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 Humirou 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.

*Poruchafunkcie pečene a žlčových ciest*

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou 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 Humirou 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 Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

V skúšaní fázy 3 s Humirou 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 klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených Humirou a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa), u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 16 týždňov nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených Humirou a 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (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 Humirou a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených Humirou a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktorá hodnotila 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 úvodnej, hmotnosti prispôsobenej 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 (N = 63), alebo po úvodnej 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) nastalo zvýšenie 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 Humiry a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s Humirou samotnou.

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

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 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Humirou 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 Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby Humirou 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*

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu Humiry 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

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. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Humiry alebo placebo 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 podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Humiry 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 Humiry každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Humiry 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 Humiry/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 zahŕrňajú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry 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 40 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V každej zo štúdií RA VI a VII sa hodnotilo 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku 18 rokov a viac. Zapísaní pacienti buď práve dostávali Humiru 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu Humirou 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku Humiry 40 mg/0,8 ml alebo Humiry 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdii 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. Primárny koncový ukazovateľ v RA štúdiách VI a VII bola bolesť v mieste podania injekcie bezprostredne po podaní injekcie, meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

*ACR odpoveď*

Percento pacientov liečených Humirou, 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 odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách**  **(percento pacientov)** | | | | | | |
| Odpoveď | RA štúdia Ia\*\* | | RA štúdia IIa\*\* | | RA štúdia IIIa\*\* | |
|  | Placebo/ MTXc  n = 60 | Humirab/ MTXc  n = 63 | Placebo  n = 110 | Humirab  n = 113 | Placebo/ MTXc  n = 200 | Humirab/ 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 Humiry podávanej každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01; Humira verzus placebo | | | | | | |

V RA študiách 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. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Humirou 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** | **Humira**  **n** = **274** | **Humira/MTX**  **n** = **268** | **Hodnota pa** | **Hodnota pb** | **Hodnota pc** |
| 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 hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu | | | | | | |
|  | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Humira/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Humirou v monoterapii. Kombinovaná terapia Humira/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a Humirou (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 Humirou v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu Humira/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby Humirou. 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 Humirou bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (Total Sharp Score - TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených Humirou/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 Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného 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 | Humira/MTX 40 mg každý druhý týždeň | Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivostib) | Hodnota p |
| 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 |
| Skóre JSNd | 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 Humirou.

c na základe analýzy poradia

d zúženie kĺbovej štrbiny (Joint Space Narrowing – JSN)

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabuľka 11Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V | | | | | | |
|  | MTX  n = 257  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira  n = 274  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira/MTX  n = 268  (95 % interval spoľahlivosti) | Hodnota pa | Hodnota pb | Hodnota pc |
| 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 hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou 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 Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (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, Humirou v monoterapii a na kombinovanú liečbu Humirou/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 primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania Humiry 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 Humiry 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 únava (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 Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou 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.

*Bolesť v mieste vpichu*

V združených skrížených štúdiách RA VI a VII zameraných na reumatoidnú artritídu bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel bolesti v mieste vpichu bezprostredne po podaní dávky medzi Humirou 40 mg/0,8 ml a Humirou 40 mg/0,4 ml (priemerná hodnota VAS na škále od 0 do 10 cm bola 3,7 cm verzus 1,2 cm; p < 0,001). To predstavuje medián zníženie bolesti v mieste vpichu na úrovni 84 %.

*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 Humiry v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 339 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súbežne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podávala Humira 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 Humirou 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** | **Humira**  **N = 208** |
| ASASa 20 |  |  |
| Týždeň 2 | 16 % | 42%\*\*\* |
| Týždeň 12 | 21% | 58%\*\*\* |
| Týždeň 24 | 19% | 51%\*\*\* |
| ASAS 50 |  |  |
| Týždeň 2 | 3% | 16%\*\*\* |
| Týždeň 12 | 10% | 38%\*\*\* |
| Týždeň 24 | 11% | 35%\*\*\* |
| ASAS 70 |  |  |
| Týždeň 2 | 0% | 7%\*\* |
| Týždeň 12 | 5% | 23%\*\*\* |
| Týždeň 24 | 8% | 24%\*\*\* |
|  |  |  |
| BASDAIb 50 |  |  |
| Týždeň 2 | 4% | 20%\*\*\* |
| Týždeň 12 | 16% | 45%\*\*\* |
| Týždeň 24 | 15% | 42%\*\*\* |

\*\*\*,\*\* Štatisticky signifikanné v rozsahu p <0,001; <0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

a Assessments in Ankylosing Spondylitis

b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Pacienti liečení Humirou vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v 12. týždni a pretrvávalo do 24. týždňa ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie 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 Humiry sa hodnotila 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 Humirou.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila Humiru 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 Humirou a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi, a 146 (79 %) pacientov s NSAID na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti Humiru 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v 12. týždni ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnejnr-axSpA u pacientov liečených Humirou 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** | **Humira**  **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 MRI krížovodriekové kĺbyd,i | - 0,6 | - 3,2\*\* |
| SPARCC MRI chrbticad,j | - 0,2 | - 1,8\*\* |
| aHodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu  b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index  c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  d priemerná zmena od východiskovej hodnoty  e n = 91 placebo a n = 87 Humira  f CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)  g n = 73 placebo a n = 70 Humira  h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada  i n = 84 placebo a Humira  j n = 82 placebo a n = 85 Humira  \*\*\*, \*\*, \* štatisticky signifikantné v rozsahu p < 0,001; < 0,01, resp.< 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom | | |

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe Humirou do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených Humirou 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. Humira preukázala 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 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali Humiru 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 MRI 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 Humirou 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 Humirou 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 Humiru 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**

|  |  |
| --- | --- |
| **RAVDEPODOBNOSŤ NEPRÍTOMNOSTI VZPLANUTIA** |  |
|  | **ČAS (TÝŽDNE)** |
| Liečba Placebo Humira ∆ Cenzurované | |

Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov (so vzplanutím)); a = HUMIRA (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 Humirou, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS < 1,3) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do 68. týždňa pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu Humirou, 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** | **Humira**  **N = 152** |
| ASASa,b 20 | 47,1 % | 70,4 %\*\*\* |
| ASASa,b 40 | 45,8 % | 65,8 %\*\*\* |
| ASASa Čiastočná remisia | 26,8 % | 42,1 %\*\* |
| ASDASc Neaktívne ochorenie | 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 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  d Čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS ≥ 1,3, ale < 2,1 počas 2 po sebe idúcich návštev.  \*\*\*, \*\* Štatisticky významné pri p < 0,001 resp. < 0,01 pre všetky porovnania medzi Humirou a placebom. | | |

*Psoriatická artritída*

Humira 40 mg, podávaná každý druhý týždeň, bola študovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách 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 ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti Humiry u týchto pacientov.

**Tabuľka 15**

**ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | PsA štúdia I | | PsA štúdia II | |
| Odpoveď | Placebo  N = 162 | Humira  N = 151 | Placebo/  Humirac  N = 49 | Humira  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 Humirou a placebom  \* p < 0,05 pre všetky porovnania medzi Humirou 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 chodidiel sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podávala Humira alebo placebo a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podávala Humira. 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 Humirou rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, ktorá bola hodnotená 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 Humirou (v 48. týždni).

Z pacientov liečených Humirou, ktorí boli bez rádiografickej progresie oproti východiskovému 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 24. týždni u pacientov liečených Humirou štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní s liečbou placebom. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do 136. týždňa.

*Psoriáza*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 Humiry sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súbežnou 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 Humiru 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 Humiry 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 podávanie 40 mg Humiry 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 Humiry 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 Humiry 80 mg a potom 40 mg Humiry každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce Humiru 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 dávky ďalej nezvyšovali. 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 a fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného predĺženého klinického skúšania s podávaním Humiry 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 (%)** | **Humira 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 akopriemerná hodnota  b p < 0,001; Humira verzus placebo | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 17**  **Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) Účinnosť v 16. týždni** | | | |
|  | **Placebo**  **N = 53**  **n (%)** | MTX **N = 110**  **n (%)** | **Humira 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 Humira verzus placebo  b p < 0,001 Humira verzus metotrexát  c p < 0,01 Humira verzus placebo  d p < 0,05 Humira 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 podávala Humira, 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 predĺženej 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 Humirou v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe Humirou pokračovali v otvorenom predĺženom 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 predĺženej štúdii u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % zvýšená zo 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 Humiry 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 Humiry, 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 Humiru v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg Humiry, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (po jednom týždni od úvodnej dávky) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba Humirou 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). Humira preukázala 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 | Humira  40 mg eow  N = 109 | Placebo N = 108 | Humira  40 mg eow  N = 109 | Humira  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 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, Humira *verzus* placebo | | | | | |

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

*Hidradenitis suppurativa*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 Humiru 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 Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 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 Humiru 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 Humiru 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 Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 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 bola Humira 40 mg podávaná 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 Humirou 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 Humirou 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** | **Humira 40 mg raz týždenne** | **Placebo** | **Humira 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, Humira 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 Humirou 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 Humirou, 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 Humiru 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Humirou 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 Humirou raz týždenne v 12. týždni**

|  | **Placebo** **(liečba vysadená)** **N = 73** | **Humira 40 mg** **každý druhý týždeň** **N = 70** | **Humira 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 Humiru 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 Humirou, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1%. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe Humirou 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

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

*Crohnova choroba*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila u viac ako 1500 pacientov s mierne ťažkou 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 používaní 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 Humiry 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 Humiry 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** | **Humira**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Humira**  **160/80 mg N = 76** | **Placebo**  **N = 166** | **Humira**  **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 Humira 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 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** | **Humira 40 mg  každý druhý týždeň** | **Humira 40 mg  každý týždeň** |
| **26. týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 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 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p <0,001 pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* p <0,02 pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt  a z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených Humirou 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 Humira 80/40 mg a Humira 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 Humiry sa hodnotila 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 Humiry v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg Humiry 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 skóre52. t≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8. týždni.

V štúdii UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg Humiry 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 v8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg Humiry, 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 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala Humira a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v52. 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** | **Humira 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 %  (N = 140) | 13 %\*  (N = 150) |
| **8. a 52. týždeň** |  | |
| 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 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom

\*\* p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom.

a Z tých, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, malo v 52. týždni 47 % odpoveď, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa zahojila 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 štúdie UC‑I a UC‑II mali možnosť prejsť do otvorenej dlohodobej predĺženej 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 akejkoľvej 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 Humiry 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 Humiru 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 Humire.

*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry 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** | **Hodnota *P***b |
| **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) | NOc | 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.

1. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
2. 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.
3. 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)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)** | Humira Uveitis Figure 5_6 | | | | |
|  | **ČAS (MESIACE)** | | | | |
|  | Štúdia UV I Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **ČAS (MESIACE)** | | | | |
|  | Štúdia UV II Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = HUMIRA (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 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 Humiry 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 Humiru v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

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.

Pacienti v štúdiách s reumatoidnou artritídou I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V kľúčových štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58/1053) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 0,5 % (2/370) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súbežne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 15,8 % (27/171) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorí neboli súbežne liečení metotrexátom, bol výskyt 25,6 % (22/86) v porovnaní s 5,9 % (5/85), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom. U pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky alebo vo veku 4 roky a viac s hmotnosťou < 15 kg, boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7% (1/15) pacientov, a tento jeden pacient bol súbežne liečený metotrexátom.

U pacientov s artritídou spojenou s entezitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10,9 % (5/46) pacientov liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,6 % (3/22) v porovnaní s 8,3 % (2/24), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov so psoriatickou artritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 38/376 subjektov (10 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 13,5 % (24/178 subjektov) v porovnaní so 7 % (14 zo 198 subjektov), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 17/204 subjektov (8,3 %) liečených adalimumabom. U pacientov, ktorým sa súbežne nepodával metotrexát, bol výskyt 16/185 (8,6 %) v porovnaní s 1/19 (5,3 %), keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s nerádiografickou axiálnou spondylartritídou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 8/152 subjektov (5,3 %) liečených kontinuálne adalimumabom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) a u 19/487 subjektov (3,9 %) s ulceróznou kolitídou.

U dospelých pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 77/920 subjektov (8,4 %) liečených adalimumabom v monoterapii.

U dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a opätovným nasadením liečby, bol výskyt protilátok proti adalimumabu po opätovnom nasadení liečby (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

U pediatrických pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 5/38 subjektov (13 %) liečených adalimumabom 0,8 mg/kg v monoterapii.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

U dospelých pacientov s neinfekčnou uveitídou boli protilátky proti adalimumabu identifikované u 4,8 % (12/249) pacientov liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

Pediatrická populácia

*Juvenilná idiopatická artritída (JIA)*

*Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v dvoch štúdiách (pJIA I a II) u detí s aktívnou polyartikulárnou artritídou alebo s polyartikulárnym priebehom artritídy, ktoré mali rôzne typy vzplanutia JIA (najčastejšie polyartritída s negatívnym alebo pozitívnym reumatoidným faktorom alebo rozšírená oligoartritída).

pJIA I

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená 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 MTX liečení alebo bola liečba MTX u nich prerušená najmenej dva týždne pred podaním lieku v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu (≤ 0,2 mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/kg). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti Humiru v dávke 24 mg/m2 až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 25 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

**Tabuľka 25**

**Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Veková skupina | Počet pacientov na vstupe 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 vykázali odpoveď Pediatric ACR 30 boli vhodní na randomizáciu do dvojito zaslepenej (DB) fázy a dostávali každý druhý týždeň počas ďalších 32 týždňov alebo do vzplanutia ochorenia buď Humiru v dávke 24 mg/m2 až do maxima 40 mg alebo placebo. Kritériá vzplanutia ochorenia boli definované ako zhoršenie ≥ 3 zo 6 hlavných kritérií Pediatric ACR o ≥ 30 % oproti vstupnej úrovni, ≥ 2 aktívnych kĺbov 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**

**Ped ACR 30 odpovede v JIA štúdii**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Skupina | MTX | | bez MTX | |
| Fáza |  | |  | |
| OL LI 16 týždeň |  | |  | |
| Ped ACR 30  odpoveď (n/N) | 94,1 % (80/85) | | 74,4 % (64/86) | |
| Hodnotenie účinnosti | | | | |
| Dvojito zaslepená,  32 týždňov | Humira/MTX  (N = 38) | Placebo/MTX  (N = 37) | Humira  (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 ACR30/50/70 boli v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov liečených placebom

b p = 0,015

c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení Humirou a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR30/50/70/90 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 Humira a MTX v porovnaní s Humirou samotnou. Berúc do úvahy tieto údaje, Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s MTX a na používanie ako monoterapia iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená 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 dostávali 24 mg Humiry/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 subjektov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď PedACR30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer subjektov s PedACR50/70/90 v 12. týždni a v 24. týždni bol 90,3 %/61,3 %/38,7 % resp. 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Medzi tými, ktorí odpovedali (pediatrická ACR30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická ACR odpoveď 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali Humiru po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 subjektov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

*Artritída spojená s entezitídou*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie Humiry v dávke 24 mg/m2 BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m2 BSA Humiry až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o ‑ 62,6 % (medián percentuálnej zmeny ‑ 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej Humirou v porovnaní s ‑ 11,6 % (medián percentuálnej zmeny ‑ 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených Humirou, 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 entezitídy, 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 Humiry bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % BSA alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami alebo PASI ≥ 20 alebo ≥ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/chodidiel), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali Humiru 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V 16. týždni malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej Humirou 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť, (napr. PASI 75) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (every other week- eow) alebo MTX.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabuľka 27: **Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v 16. týždni** | | |
|  | MTXa  N = 37 | Humira 0,8mg/kg eow  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; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX  c P = 0,083; Humira 0,8 mg/kg verzus MTX | | |

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

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

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania 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 a pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

*Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

Humira sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne 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 jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 28.

**Tabuľka 28**

**Udržiavací režim**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 v 26. týždni definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 29. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 30.

**Tabuľka 29**

**Pediatrická CD štúdia**

**Klinická remisia PCDAI a odpoveď**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10** **mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **Hodnota p**\* |
| **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 |
| \* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka | | | |

**Tabuľka 30**

**Pediatrická CD štúdia**

**Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **Hodnota p1** |
| **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 porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka  2 imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe  uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria 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 v porovnaní východiskovým stavom do 26. a 52 týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom 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 Humiry 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 skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu Humirou 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 skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu Humirou 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.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu Humirou 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 skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali 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 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

*Výsledky účinnosti*

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

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich Humiru je uvedená v tabuľke 31.

**Tabuľka 31: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  N=30 | **Humirab, c**  **Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni**  N=47 |
| Klinická remisia | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| aHumira 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  bHumira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 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 v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter. | | |

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali Humiru 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 v 52. týždni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Maximálne 40 mg** **každý druhý týždeň**  N=31 | **Humirab**  **Maximálne 40 mg** **každý týždeň**  N=31 |
| Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždnic | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| a Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň  b Humira 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 úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov. | | |

Ďalšie sledované cieľové parametre 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) v 8. a 52. týždni (tabuľka 33).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 33: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI** | | |
|  | **8. týždeň** | |
| **Humiraa**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  N=30 | **Humirab,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** | |
| **Humirad**  **Maximálne 40 mg každý druhý týždeň**  N=31 | **Humirae**  **Maximálne 40 mg každý týždeň**  N=31 |
| Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| a Humira 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 Humira 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 úvodnú dávku Humiry 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 Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň  e Humira 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 parametre.  Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov. | | |

Spomedzi pacientov liečených Humirou, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

*Kvalita života*

V skupinách liečených Humirou bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov 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 počiatočným stavom.

# *Uveitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo, alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých 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 zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

**Obrázok 3: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v štúdii uveitídy u pediatrických pacientov**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PRAVDEPODOBNOSŤ ZLYHANIA LIEČBY** |  | | | | |
|  | **ČAS (TÝŽDNE)** | | | | |
|  | Liečba |  | Placebo |  | Adalimumab |
|  | Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov). | | | | |

**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, stanovená 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 súbežsnej 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 (maximum 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola najnižšia 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 (maximum 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 mg/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 rovnovážna koncentrácia 5 μg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximum 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 Humiry v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne 7 až 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 predospelých.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 μg/ml. Úvodná dávka 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná 80 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 μg/ml.

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).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 μg/ml počas obdobia indukcie. Priemerné 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 Humiry každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 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 % CI: 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 % CI 0,4 - 47,6 resp. 1,9 - 10,5).

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

Humira nebola študovaná 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**

Manitol

Polysorbát 80

Voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

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

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka alebo pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,4 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.
* 2 naplnené injekčné striekačky (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
* 4 naplnené injekčné striekačky (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
* 6 naplnených injekčných striekačiek (0,4 ml sterilného roztoku), každá s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnené pero (0,4 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.
* 2 naplnené perá (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
* 4 naplnené perá (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.
* 6 naplnených pier (0,4 ml sterilného roztoku), každé s 1 alkoholom napusteným tampónom, v blistri.

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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

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

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

**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**

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá 0,8 ml jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé 0,8 ml jednodávkové naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ formA**

Injekčný roztok. (injekcia)

Číry, bezfarebný roztok.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Reumatoidná artritída

Humira je indikovaná v kombinácii s metotrexátom 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.

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

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

Psoriáza

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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 azatioprínu (AZA), nebola dostatočná alebo túto liečbu netolerujú alebo je u nich táto liečba zdravotne kontraindikovaná.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Humira 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

Humira 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

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

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

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

Dávkovanie

*Reumatoidná artritída*

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

Počas liečby Humirou 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 Humiry 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.

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

*Psoriáza*

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň. Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo naplnenom pere.

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 Humiry 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.

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

*Hidradenitis suppurativa*

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

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

*Crohnova choroba*

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Humiry 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 (podávané ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) nasledované 80 mg v 2. týždni.

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Humirou a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Humira 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 Humiry 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry 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.

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

*Ulcerózna kolitída*

Odporúčaná úvodná dávka Humiry u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podávaná ako dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg v 2. týždni. Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na dávku 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg Humiry 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 Humirou sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

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

*Uveitída*

Odporúčané dávkovanie Humiry u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Pre udržiavaciu dávku je k dispozícii Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a/alebo naplnenom pere.Skúsenosti so začatím liečby samotnou Humirou sú obmedzené. Liečbu Humirou 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 Humirou.

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

Humira 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

Humira nebola študovaná v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Pediatrická populácia

*Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Stanovila sa bezpečnosť a účinnosť Humiry u detí vo veku 4 – 17 rokov u ložiskovej psoriázy. Odporúčaná dávka prípravku Humira je maximálne 40 mg na jednu dávku.

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

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

Odporúčaná dávka Humiry 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 Humiry 40 mg každý druhý týždeň možno zvážiť zvýšenie dávkovania na 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

V priebehu liečby Humirou môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby Humirou 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 Humiry je možné podľa potreby znovu začať.

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

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

Humira 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 Humiry u pacientov s Crohnovou chorobou vo veku od 6 do 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

**Tabuľka 1. Dávkovanie Humiry u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou**

| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom** |
| --- | --- | --- |
| < 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.

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

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

*Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Odporúčaná dávka Humiry u pacientov s ulceróznou kolitídou vo veku 6 až 17 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 2). Humira sa podáva ako subkutánna injekcia.

**Tabuľka 2. Dávka Humiry u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hmotnosť pacienta** | **Úvodná dávka** | **Udržiavacia dávka počnúc 4. týždňom\*** |
| < 40 kg | * 80 mg v týždni 0 (podané ako jedna 80 mg injekcia) 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 dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a * 80 mg v 2. týždni (podané ako jedna 80 mg injekcia) | * 80 mg každý druhý týždeň |
| \*Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnu počas liečby Humirou 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 Humiry u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

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

## Uveitída u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka Humiry u pediatrických pacientov s uveitídou vo veku od 2 rokov je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 3). Humira sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

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

**Tabuľka 3. Dávkovanie Humiry 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 Humirou 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 Humiry u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

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

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

Spôsob podávania

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

Humira 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 zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Sledovateľnosť

#### Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného 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 Humirou. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba Humirou 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 Humirou (pozri *Iné oportúnne infekcie).*

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Humirou 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 Humiry sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré 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 Humiru.

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 Humirou. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou začať vhodná antituberkulózna preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulóznej liečby pred začatím podávania Humiry 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 Humirou vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby Humirou znova rozvinula tuberkulóza.

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

*Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich Humiru 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 prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súbežným šokom alebo bez neho, sa má predpokladať možnosťinej invazívnej mykotickej infekcie a podávanie Humiry 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 Humiry, 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 Humirou 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 Humirou, sa majú podrobne sledovať prejavy 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 Humiry a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane Humiry, 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 opatrne postupovať pri zvažovaní použitia Humiry u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby Humirou. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Humirou a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení Humirou, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B- a 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 eventuálne 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 išlo 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 Humirou 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 Humirou. Riziko vzniku hepatosplenického T- bunkového lymfómu u pacientov liečených Humirou 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 Humirou po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby Humirou 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 kožnej rakoviny pred a počas liečby Humirou. U pacientov liečených antagonistami TNF, vrátane adalimumabu, bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom 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 Humiry boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Humiru musia byť upozornení na to, aby ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby Humirou.

Očkovanie

V štúdii u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebom, sa pozorovali po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou podobné protilátkové odpovede. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, liečených Humirou.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie u pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby Humirou.

Pacientov, používajúcich Humiru, je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené adalimumabu sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

Kongestívne srdcové zlyhanie

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

Autoimunitné procesy

Liečba Humirou môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe Humirou rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, nemá sa Humira 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 terapii etanerceptom a anakinrou sa podobná toxicita môže 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 Humirou. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa Humiru a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich Humiru 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 Humira nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší ľudia

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení Humirou, 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

Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

Kombinácia Humiry 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 Humiry.

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 malformácie 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 štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených 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 vakcín (napr. BCG vakcína) 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 % zo 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 Humira sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Humira sa študovala u 9506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 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, pacientov so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6089 pacientov používajúcich Humiru a 3801 pacientov používajúcich 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 Humirou a 5,4 % u 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 Humiry boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je Humira, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití Humiry 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 frekvencie a typ ako tie, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 4 veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a neznáme (nie je možné odhadnúť 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 4**

**Nežiaduce účinky**

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia** | **Nežiaduci účinok** |
| --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy\* | Veľmi časté  Časté  Menej časté | Infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)  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  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  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary  Lymfóm\*\*, solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy), melanóm\*\*  Leukémia1)  Hepatosplenický T-bunkový lymfóm1), karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože)1),  Kaposiho sarkóm |
| Poruchy krvi a lymfatického systému\* | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy), anémia  Leukocytóza, trombocytopénia  Idiopatická trombocytopenická purpura  Pancytopénia |
| Poruchy imunitného systému\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Hypersenzitivita, alergie (vrátane sezónnej alergie)  Sarkoidóza1), vaskulitída  Anafylaxia1) |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Veľmi časté  Časté | Zvýšenie hladiny lipidov  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  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť hlavy  Parestézie (vrátane hypestézie), migréna, kompresia nervového koreňa  Cerebrovaskulárna príhoda1), tremor, neuropatia  Sclerosis multiplex, demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm)1) |
| Poruchy oka | Časté  Menej časté | Poruchy videnia, zápal spojoviek, blefaritída, opuch oka  Dvojité videnie |
| Poruchy ucha a labyrintu | Časté  Menej časté | Závraty  Strata sluchu, tinnitus |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Tachykardia  Infarkt myokardu1), arytmia, kongestívne srdcové zlyhanie  Zastavenie srdca |
| Poruchy ciev | Časté  Menej časté | Hypertenzia, návaly horúčavy, hematóm  Aneuryzma aorty, vaskulárna arteriálna oklúzia, tromboflebitída |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína\* | Časté  Menej časté  Zriedkavé | Astma, dyspnoe, kašeľ  Pľúcna embólia1), intersticiálna pľúcna choroba, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálny výpotok1)  Pľúcna fibróza1) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť brucha, nauzea a vracanie  Gastrointestinálna hemorágia, dyspepsia, gastroezofageálna refluxná choroba, Sjögrenov syndróm  Pankreatitída, dysfágia, opuch tváre  Intestinálna perforácia1) |
| Poruchy pečene a žlčových ciest\* | Veľmi časté  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov  Zápal žlčníka a žlčové kamene, steatóza pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi  Hepatitída, reaktivácia hepatitídy B1), autoimunitná hepatitída1)  Zlyhanie pečene1) |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé  Neznáme | Exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)  Zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy)1), žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia1), svrbenie1)  Nočné potenie, jazvy  Multiformný erytém1), Stevensov-Johnsonov syndróm1), angioedém1), kutánna vaskulitída1), lichenoidná kožná reakcia1)  Zhoršenie príznakov dermatomyozitídy1 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté  Časté  Menej časté  Zriedkavé | Bolesť kostrových svalov  Svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)  Rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus  Syndróm podobný lupusu1) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Časté  Menej časté | Poškodenie obličiek, hematúria  Noktúria |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Menej časté | Erektilná dysfunkcia |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania\* | Veľmi časté  Časté  Menej časté | Reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)  Bolesť na hrudníku, opuch, horúčka1)  Zápal |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia\* | Časté  Neznáme | Poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálného tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA), zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi  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 Humirou jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym bezpečnostným profilom Humiry.

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených Humirou 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 Humirou 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 Humirou.

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

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s Humirou u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) 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 Humirou 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. Naviac sa nezaznamenali žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s Humirou u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou. V klinickom skúšaní Humiry u pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity. V klinickom skúšaní Humiry u 93 pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou pri expozícii 65,3 pacientorokov neboli pozorované u pediatrických pacientov žiadne malignity. V štúdii s Humirou v liečbe pediatrických pacientov s uveitídou neboli u 60 pediatrických pacientov pri expozícii 58,4 pacientorokov pozorované žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní Humiry 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 Humirou v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacientorokov medzi 3444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 Humirou 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 6427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít, iných ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, je približne 8,5 na 1000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, je spontánne hlásená frekvencia malignít 2,7 na 1000 pacientorokov liečby. Spontánne hlásené frekvencie nemelanómovej rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1000 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 Humirou 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 Humirou 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.

*Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest*

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou 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 Humirou 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 Humirou u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

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

V štúdii fázy 3 s Humirou 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 klinických skúšaniach fázy 3 s Humirou u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT ≥ 3 x ULN u 1,8 % pacientov liečených Humirou a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (úvodné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa), u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 16 týždňov nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 0,3 % pacientov liečených Humirou a 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s Humirou (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 Humirou a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT ≥ 3 x ULN u 2,4 % pacientov liečených Humirou a 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovanom skúšaní Humiry fázy 3 u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 93), ktorá hodnotila 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 úvodnej, hmotnosti prispôsobenej 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 (N = 63), alebo po úvodnej 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) nastalo zvýšenie 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 Humiry a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s Humirou samotnou.

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

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 10,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe Humirou 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 Humiry sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených Humirou zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby Humirou 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*

Humira bola hodnotená u viac ako 3000 pacientov vo všetkých klinických skúšaniach zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť Humiry bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov. Bolesť v mieste vpichu Humiry 40 mg/0,4 ml bola hodnotená v dvoch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, jednoducho zaslepených, skrížených štúdiách s dvoma terapeutickými obdobiami.

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. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg Humiry alebo placebo 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, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg Humiry 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 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 Humiry každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg Humiry 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 Humiry/MTX každý druhý týždeň až 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, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň/metotrexát, 40 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

V každej zo štúdií RA VI a VII sa hodnotilo po 60 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou vo veku 18 rokov a viac. Zapísaní pacienti buď práve dostávali Humiru 40 mg/0,8 ml a hodnotili svoju priemernú bolesť v mieste vpichu ako najmenej 3 cm (na stupnici VAS od 0 do 10 cm), alebo to boli subjekty bez predchádzajúcej biologickej liečby, ktorí začínali liečbu Humirou 40 mg/0,8 ml. Pacienti boli randomizovaní tak, že dostali jednu dávku Humiry 40 mg/0,8 ml alebo Humiry 40 mg/0,4 ml, s následnou jednou injekciou opačnej liečby pri ďalšej dávke.

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. Primárnym koncovým ukazovateľom v štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bola bolesť v mieste vpichu bezprostredne po podaní injekcie meraná na stupnici VAS od 0 do 10 cm.

*ACR odpoveď*

Percento pacientov liečených Humirou, 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 5.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 5**  **ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách**  **(percento pacientov)** | | | | | | |
| Odpoveď | RA štúdia Ia\*\* | | RA štúdia IIa\*\* | | RA štúdia IIIa\*\* | |
|  | Placebo/ MTXc  n = 60 | Humirab/ MTXc  n = 63 | Placebo  n = 110 | Humirab  n = 113 | Placebo/ MTXc  n = 200 | Humirab/ 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 Humiry podávanej každý druhý týždeň  c MTX = metotrexát  \*\*p < 0,01, Humira *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 odpoveďou udržala odpoveď pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) malo odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) malo odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 64 pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) malo odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) malo odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených Humirou 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 Humirou 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 Humirou a metotrexátom k rýchlejšej a významne väčšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia Humirou v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 6).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 6**  **ACR odpoveď v RA štúdii V**  **(percento pacientov)** | | | | | | | |
| **Odpoveď** | | **MTX**  **n** = **257** | **Humira**  **n** = **274** | **Humira/MTX**  **n** = **268** | **Hodnota pa** | **Hodnota pb** | **Hodnota pc** |
| 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 hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu | | | | | | | |

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu Humirou 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe Humirou 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou Humira/metotrexát klinickú remisiu (DAS28 (CRP) < 2,6) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených Humirou v monoterapii. Kombinovaná terapia Humira/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom (p < 0,001) a Humirou (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 Humirou v monoterapii alebo na kombinovanú liečbu Humira/metotrexát, ktorí boli zaradení do otvorenej predĺženej štúdie, 171 pacientov dokončilo 10 rokov liečby Humirou. 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 Humirou 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 Humirou/metotrexátom sa zistila významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 7).

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 Humiry 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 Humiry 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 7**  **Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III** | | | | |
|  | Placebo/  MTXa | Humira/MTX  40 mg každý druhý týždeň | Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % interval spoľahlivostib) | Hodnota p |
| 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 |
| Skóre JSNd | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |

**a**metotrexát

b95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a Humirou.

cna základe analýzy poradia

dzúženie kĺbovej štrbiny

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 8).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabuľka 8Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdii V | | | | | | |
|  | MTX  n = 257  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira  n = 274  (95 % interval spoľahlivosti) | Humira/MTX  n = 268  (95 % interval spoľahlivosti) | Hodnota pa | Hodnota pb | Hodnota pc |
| 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 hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  b hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou a kombinovanej terapie Humira/metotrexát pomocou Mannovho‑Whitneyho U testu  c hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie Humirou 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 Humira/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %, p < 0,001) a monoterapiou Humirou (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, Humirou v monoterapii a na kombinovanú liečbu Humirou/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez rádiografickej 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 primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni u všetkých dávok/schém podávania Humiry 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 Humiry vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary - PCS), ako 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 Humira/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii Humirou 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.

*Bolesť v mieste vpichu*

V združených skrížených štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu RA VI a VII bol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel bolesti v mieste vpichu bezprostredné po podaní dávky medzi Humirou 40 mg/0,8 ml a Humirou 40 mg/0,4 ml (priemerná hodnota na škále od 0 do 10 cm VAS bola 3,7 cm oproti 1,2 cm, p < 0,001). To predstavuje medián zníženie bolesti v mieste vpichu na úrovni 84 %.

*Psoriáza*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 Humiry 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 Humiru 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 Humiry 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 Humiry 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 Humiry 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 Humiry 80 mg a potom 40 mg Humiry každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce Humiru 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 Humiry 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 9 a 10).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 9**  **Štúdia I so psoriázou (REVEAL)**  **Účinnosť v 16. týždni** | | |
|  | **Placebo**  **N = 398**  **n (%)** | **Humira 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; Humira verzus placebo | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 10**  **Štúdia II so psoriázou (CHAMPION)**  **Účinnosť v 16. týždni** | | | |
|  | **Placebo**  **N = 53**  **n (%)** | MTX **N = 110**  **n (%)** | **Humira 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 Humira verzus placebo  b p < 0,001 Humira verzus metotrexát  c p < 0,01 Humira verzus placebo  d p < 0,05 Humira 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 podávala Humira, 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 Humirou v trvaní 52 týždňov v štúdii I so psoriázou a v liečbe Humirou pokračovali v otvorenom predĺženom 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, v ktorej sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti alebo tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, dosiahlo po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) 69,6 % z týchto pacientov skóre PASI 75 a 55,7 % skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke.

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 Humiry 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 Humiry, 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 Humiru v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, respektíve [P = 0,014]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť Humiry v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg Humiry, 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 Humirou v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index skóre 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 11). Humira preukázala liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože (BSA ≥ 10 % (60 % pacientov) a BSA < 10 % a ≥ 5 % (40 % pacientov)).

Tabuľka 11

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 | Humira  40 mg eow  N = 109 | Placebo N = 108 | Humira  40 mg eow  N = 109 | Humira  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 | -44,2 a | -11,5 | -56,2a | -72,2 |
| a p < 0,001, Humira *verzus* placebo | | | | | |

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

*Hidradenitis suppurativa*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 Humiru 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 Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 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 Humiru 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 Humiru 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 Humiru vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (Humira 40 mg každý týždeň, Humira 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 bola Humira 40 mg podávaná 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 Humirou 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 12). U pacientov liečených Humirou sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Štúdia HS I** | | **Štúdia HS II** | |
| **Placebo** | **Humira 40 mg raz týždenne** | **Placebo** | **Humira 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, Humira 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 Humirou 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 Humirou, 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 Humiru 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe Humirou raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 13).

**Tabuľka 13: Podiel pacientova, ktorí dosiahli HiSCRb v 24. a 36. týždni po zmene liečby Humirou raz týždenne v 12. týždni**

|  | **Placebo** **(liečba vysadená)** **N = 73** | **Humira 40 mg** **každý druhý týždeň** **N = 70** | **Humira 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 Humiru 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 Humirou, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1%. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe Humirou 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

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

*Crohnova choroba*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry 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 používaní 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 Humiry 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 Humiry 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** | **Humira**  **80/40 mg**  **N = 75** | **Humira**  **160/80 mg N = 76** | **Placebo**  **N = 166** | **Humira**  **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 Humira 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 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** | **Humira 40 mg  každý druhý týždeň** | **Humira 40 mg  každý týždeň** |
| **26. týždeň** | **N = 170** | **N = 172** | **N = 157** |
| Klinická remisia | 17 % | 40 %\* | 47 %\* |
| Klinická odpoveď (CR-100) | 27 % | 52 %\* | 52 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 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 %\* |
| Pacienti v remisii bez steroidov  počas > = 90 dnía | 5 % (3/66) | 29 % (17/58)\* | 20 % (15/74)\*\* |
| \* p <0,001 pre Humiru verzus placebo, porovnania párových hodnôt  \*\* p <0,02 pre Humira verzus placebo, porovnania párových hodnôt  a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby | | | |

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa odpovedalo 43 % pacientov liečených Humirou 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 Humira 80/40 mg a Humira 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 Humiry 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 a 160 mg Humiry v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni alebo 80 mg Humiry 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 Humiry 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 Humiry, 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 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdii UC-II podávala Humira 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 16.

**Tabuľka 16**

**Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdii UC-II**

**(percento pacientov)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Humira 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 %  (N = 140) | 13 %\*  (N = 150) |
| **8. a 52 týždeň** |  |  |
| 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 párové porovnanie hodnôt u Humiry v porovnaní s placebom  \*\* p < 0,001 párové porovnanie hodnôt u Humiry 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 štúdie 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 Humiry 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 Humiru 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 Humire.

*Klinická odpoveď*

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených Humirou oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 17). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok Humiry na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

**Tabuľka 17**

**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** | **Hodnota *P***b |
| **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) | NOc | 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.

1. HR adalimumabu oproti placebu z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.
2. 2-stranná hodnota *P* z logaritmického testu poradí.

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 (%)** | Humira Uveitis Figure 5_6 | | | | |
|  | **ČAS (MESIACE)** | | | | |
|  | Štúdia UV I Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| **MIERA ZLYHANIA LIEČBY (%)** | Humira Uveitis Figure 5_7 | | | | |
|  | **ČAS (MESIACE)** | | | | |
|  | Štúdia UV II Liečba | Humira Uveitis Figure 5_2 | Placebo | Humira Uveitis Figure 5_2 | Adalimumab |
| Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = HUMIRA (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 Humiry 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 Humiru v prípade farebného videnia v štúdii UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdii UV II.

Imunogenita

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.

Pacienti v štúdiách s reumatoidnou artritídou I, II a III boli testovaní na protilátky proti adalimumabu v rôznych časových intervaloch počas 6 až 12 mesiacov. V kľúčových štúdiách sa zistili protilátky proti adalimumabu u 5,5 % (58/1053) pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 0,5 % (2/370) u placeba. U pacientov, ktorí nedostávali súbežne metotrexát, bol výskyt 12,4 % v porovnaní s 0,6 %, keď sa adalimumab používal spolu s metotrexátom.

U pacientov s Crohnovou chorobou boli protilátky proti adalimumabu zistené u 7/269 subjektov (2,6 %) a u 19/487 subjektov (3,9 %) s ulceróznou kolitídou.

U dospelých pacientov so psoriázou sa protilátky proti adalimumabu zistili u 77/920 subjektov (8,4 %) liečených adalimumabom v monoterapii.

U dospelýchpacientov s ložiskovou psoriázou dlhodobo liečených adalimumabom, ktorí sa zúčastnili štúdie s vysadením a pokračovaním v liečbe, bol výskyt protilátok proti adalimumabu po pokračujúcej liečbe (11 zo 482 pacientov; 2,3 %) podobný výskytu zaznamenanému pred vysadením liečby (11 z 590 pacientov; 1,9 %).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hidradenitis suppurativa sa protilátky proti adalimumabu zistili u 10/99 subjektov (10,1 %) liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3,3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

U dospelých pacientov s neinfekčnou uveitídou boli protilátky proti adalimumabu identifikované u 4,8 % (12/249) pacientov liečených adalimumabom.

U pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou sa protilátky proti adalimumabu vyvinuli u 3 % pacientov, ktorí dostávali adalimumab.

Pretože analýzy imunogenicity sú pre každý produkt špecifické, nie je vhodné porovnanie s výskytom protilátok proti iným liekom.

Pediatrická populácia

*Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich*

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania 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*

Humira sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne 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 jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli jedinci randomizovaní 1:1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 18.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 18**  **Udržiavací režim** | | |
| **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 v 26. týždni, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI o najmenej 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 19. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 20.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 19**  **Pediatrická CD štúdia**  **Klinická remisia PCDAI a odpoveď** | | | |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň**  **N = 93** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň**  **N = 95** | **Hodnota p**\* |
| **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 |
| \* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabuľka 20**  **Pediatrická CD štúdia**  **Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl** | | | |
|  | **Štandardná dávka**  **40/20 mg každý druhý týždeň** | **Nízka dávka**  **20/10 mg každý druhý týždeň** | **Hodnota p1** |
| **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** |  |
| Týždeň 52 | 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 porovnanie hodnoty p štandardná dávka verzus nízka dávka  2 imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v 26. týždni alebo neskôr na základe  uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria 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 z východiskového stavu do 26. a 52. týždňa boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom 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 Humiry 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 skúšaní zlyhala predchádzajúca anti-TNF liečba. Pacienti, ktorí dostávali v čase prijatia do skúšania kortikosteroidy, mohli po 4. týždni dávku kortikosteroidov znížiť.

V indukčnom období skúšania bolo 77 pacientov randomizovaných v pomere 3 : 2 na dvojito zaslepenú liečbu Humirou 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 skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu Humirou 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.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu Humirou 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 skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali 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 v 8. týždni).

Pacienti, ktorí v 12. týždni alebo neskôr splnili kritériá pre vzplanutie ochorenia, boli randomizovaní na opakovanú úvodnú dávku 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) alebo dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) a naďalej dostávali príslušný režim udržiavacieho dávkovania.

*Výsledky účinnosti*

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

Miera klinickej remisie podľa PMS v 8. týždni u pacientov v každej z dvojito zaslepených indukčných skupín používajúcich Humiru je uvedená v tabuľke 21.

**Tabuľka 21: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  N=30 | **Humirab, c**  **Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni**  N=47 |
| Klinická remisia | 13/30 (43,3 %) | 28/47 (59,6 %) |
| aHumira 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  bHumira 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni  c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku Humiry 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 v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncový parameter. | | |

V 52. týždni sa hodnotila klinická remisia podľa FMS u respondérov v 8. týždni, klinická odpoveď podľa FMS (definovaná ako pokles Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice (definované ako Mayo endoskopické podskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii v 8. týždni a podiel účastníkov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali Humiru 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 22).

**Tabuľka 22: Výsledky účinnosti v 52. týždni**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Humiraa**  **Maximálne 40 mg** **každý druhý týždeň**  N=31 | **Humirab**  **Maximálne 40 mg** **každý týždeň**  N=31 |
| Klinická remisia u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 9/31 (29,0 %) | 14/31 (45,2 %) |
| Klinická odpoveď u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 19/31 (61,3 %) | 21/31 (67,7 %) |
| Zahojenie sliznice u respondérov podľa PMS v 8. týždni | 12/31 (38,7 %) | 16/31 (51,6 %) |
| Klinická remisia u pacientov v remisii podľa PMS v 8. týždni | 9/21 (42,9 %) | 10/22 (45,5 %) |
| Remisia bez kortikosteroidov u respondérov podľa PMS v 8. týždnic | 4/13 (30,8 %) | 5/16 (31,3 %) |
| a Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň  b Humira 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 úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov. | | |

Ďalšie sledované cieľové parametre 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) v 8. a 52. týždni (tabuľka 23).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabuľka 23: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI** | | |
|  | **8. týždeň** | |
| **Humiraa**  **Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni**  N=30 | **Humirab,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** | |
| **Humirad**  **Maximálne 40 mg každý druhý týždeň**  N=31 | **Humirae**  **Maximálne 40 mg každý týždeň**  N=31 |
| Klinická remisia u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni | 14/31 (45,2 %) | 18/31 (58,1 %) |
| Klinická odpoveď u respondérov podľa PUCAI v 8. týždni | 18/31 (58,1 %) | 16/31 (51,6 %) |
| a Humira 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 Humira 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 úvodnú dávku Humiry 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 Humira 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň  e Humira 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 parametre.  Poznámka č. 3: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej úvodnej dávky alebo udržiavacej liečby sa vo vzťahu ku koncovým parametrom v 52. týždni považovali za non-respondérov. | | |

Spomedzi pacientov liečených Humirou, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

*Kvalita života*

V skupinách liečených Humirou bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v parametroch kvality života (vrátane IMPACT III) a v skóre zhoršenia produktivity práce a aktivít (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) v porovnaní s počiatočným stavom.

V skupinách liečených adalimumabom bol pozorovaný klinicky významný nárast (zlepšenie) rýchlosti rastu v porovnaní s počiatočným stavom a u účastníkov 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 počiatočným stavom.

# *Uveitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť Humiry sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti dostávali buď placebo alebo 20 mg adalimumabu (ak < 30 kg), alebo 40 mg adalimumabu (ak ≥ 30 kg) každý druhý týždeň v kombinácii s východiskovou dávkou metotrexátu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých 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 zaznamenalo menej ako polovica týchto pacientov. Adalimumab výrazne znížil riziko zlyhania liečby o 75 % v porovnaní s placebom, ako je to vidieť z pomeru rizika (HR = 0,25 [95 % IS: 0,12; 0,49]).

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **PRAVDEPODOBNOSŤ ZLYHANIA LIEČBY** |  | | | | |
|  | **ČAS (TÝŽDNE)** | | | | |
|  | Liečba |  | Placebo |  | Adalimumab |
|  | Poznámka: P = placebo (počet rizikových účastníkov); H = HUMIRA (počet rizikových účastníkov). | | | | |

**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 rovnovážne koncentrácie približne 5 μg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 μg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové hladiny 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 priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 μg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg Humiry 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 Humiry v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg Humiry v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 μg/ml. Úvodná dávka 160 mg Humiry v týždni 0 nasledovaná 80 mg Humiry 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 Humiry každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 μg/ml.

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).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 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 udržovacia dávka 40 mg Humiry každý druhý týždeň.

Po subkutánnom podaní dávky 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) podľa telesnej hmotnosti každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s ulceróznou kolitídou bola v 52. týždni priemerná najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 5,01±3,28 µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná (±SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave 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 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

Humira nebola študovaná 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**

Manitol

Polysorbát 80

Voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

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

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Humira sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25°C po dobu až 14 dní. Striekačka alebo pero sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnenú injekčnú striekačku (0,8 ml sterilného roztoku) s 1 alkoholom napusteným tampónom v blistri.

.

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie pre pacienta, ktoré obsahuje naplnenú striekačku. Striekačka vo vnútri pera je vyrobená zo skla typu I s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou s krytom ihly (termoplastický elastomér).

Balenie obsahuje:

* 1 naplnené pero (0,8 ml sterilného roztoku) s 2 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.
* 3 naplnené perá (0,8 ml sterilného roztoku) so 4 alkoholom napustenými tampónmi v blistri.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/03/256/020

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

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

Dátum prvej registrácie: 8. september 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

**PRÍLOHA II**

1. **VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
2. **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
3. **ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
4. **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

AbbVie Bioresearch Center

100 Research Drive

Worcester

MA 01605

USA

a

AbbVie Biotechnology Ltd.

Road No. 2, Km 59,2

Barceloneta

Portoriko 00617

a

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd

35 Tuas South Ave 6

Singapur 637377

a

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd

23 Tuas South Avenue 6

Singapur 637022

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

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 NA 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 RMP 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 ŠKATUĽKA**

1. NÁZOV LIEKU

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 0,2 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

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.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/03/256/022

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

**16. informácie v Braillovom písme**

Humira 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

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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**

**ETIKETA NA INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Humira 20 mg injekcia

adalimumab

s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

20 mg/0,2 ml

6. INÉ



























































































































































































































































































































































































































































































|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE** Vonkajšia ŠKATUĽKA |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedna 0,4 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

1 alkoholom napustený tampón

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.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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** |

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)** |

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Humira 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** Blister |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

AbbVie (ako logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Č. šarže

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

40 mg/0,4 ml

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**  **Etiketa na injekčnej striekačke** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA** |

Humira 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/0,4 ml

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE** Vonkajšia ŠKATUĽKA |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

adalimumab

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedno 0,4 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Pomocné látky: manitol, polysorbát80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

|  |
| --- |
| **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.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Humira 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**

### BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

Informácie o uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

40 mg/0,4 ml

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**ETIKETA NA PERE**

1. NÁZOV LIEKU a CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 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/0,4 ml

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

1. NÁZOV LIEKU

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

2. LIEČIVO (lIEČIVÁ)

Jedna 0,8 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 80 mg adalimumabu.

3. zoznam pomocných látok

Pomocné látky: manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. lieková forma a obsah

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

1 alkoholom napustený tampón

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.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/020

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Humira 80 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

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

3. dátum exspirácie

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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**

**etiketa na injekčnej striekačke**

1. názov lieku a cesta (CESTY) podávania

Humira 80 mg injekcia

adalimumab

s.c.

2. spÔsob PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VŔOBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

80 mg/0,8 ml

6. INÉ

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE ALEBO, AK LIEK NEMÁ VONKAJŠÍ OBAL, NA VNÚTORNOM OBALE** Vonkajšia ŠKATUĽKA |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

adalimumab

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)** |

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 80 mg adalimumabu.

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

Pomocné látky: manitol, polysorbát80 a voda na injekcie. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

Injekčný roztok

1 naplnené pero

2 alkoholom napustené tampóny

3 naplnené perá

4 alkoholom napustené tampóny

|  |
| --- |
| **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.

Podrobnosti o alternatívnom uchovávaní pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/256/021

EU/1/03/256/027

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

Humira 80 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

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere

adalimumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AbbVie (ako logo)

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

|  |
| --- |
| **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**

**ETIKETA NA PERE**

1. NÁZOV LIEKU a CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Humira 80 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

80 mg/0,8 ml

|  |
| --- |
| **6. INÉ** |

|  |
| --- |
| **TEXT NA SAMOLEPKÁCH S UPOZORNENÍM (je súčasťou balenia)** |

Humira

Nalepte priložené samolepky do svojho kalendára, aby ste si označili dátum nasledujúceho podania lieku.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Humira 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.
* Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe vy alebo vaše dieťa.
* Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
* Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
* 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. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Humira a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru

3. Ako používať Humiru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Humiru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

7. Podanie Humiry

1. Čo je Humira a na čo sa používa

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira je určená na liečbu zápalových ochorení opísaných nižšie.

* Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída
* Artritída spojená s entezitídou
* Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov
* Crohnova choroba u pediatrických pacientov
* Uveitída u pediatrických pacientov

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré sa zvyčajne objavuje prvýkrát v detstve.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov od 2 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 Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov od 6 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 Humiru.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú 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.

Humira sa používa na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečba neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Humiru.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa použije Humiru

Nepoužívajte Humiru:

* Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“).Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak má vaše dieťa príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
* Ak má vaše dieťa stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

**Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo na lekárnika predtým, ako začnete používať Humiru.

Alergické reakcie

* Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje lekára, pretože tieto reakcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce.

Infekcie

* Ak má vaše dieťa nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie na jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začne používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára.
* V priebehu liečby Humirou 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
  + ťažkú infekciu krvi (sepsu)

Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť prerušenie liečby Humirou na istý čas.

* Poraďte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa býva alebo cestuje do oblastí, kde sú veľmi bežné hubové infekcie (napr. histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).
* Poraďte sa s lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Počas liečby Humirou by vaše dieťa a jeho lekár mali venovať osobitnú pozornosť prejavom infekcie. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky infekcie, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Tuberkulóza

* + Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa pred začiatkom liečby Humirou vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane anamnézy (chorobopisu) vášho dieťaťa a príslušné skríningové testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do **Informačnej kartičky pre pacienta** vášho dieťaťa.
  + Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak má vaše dieťa aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.
  + 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 povedzte lekárovi.

Hepatitída B

* Povedzte lekárovi, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV.
  + Lekár by mal vaše dieťa vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
  + V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak má mať vaše dieťa chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, lekára, že vaše dieťa používa Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Humiry.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), lekár rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Humirou 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.

Očkovanie

* Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.
  + Predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
  + Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
  + Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Humirou, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do päť mesiacov od poslednej dávky Humiry, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Humiru, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťa dostať ktorúkoľvek vakcínu.

Srdcové zlyhanie

* Ak má vaše dieťa mierne srdcové zlyhanie a je liečené Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav jeho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať lekára, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak sa uňho vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára. Lekár rozhodne, či má vaše dieťa dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak vaše dieťa dostane horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa mu modriny alebo veľmi ľahko krváca alebo je veľmi bledé, informujte ihneď lekára.

Rakovina

* Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov 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 (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
  + Ak vaše dieťa používa Humiru, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
  + Povedzte lekárovi, ak vaše dieťa užíva spolu s Humirou azatioprín alebo 6‑merkaptopurín.
  + U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
  + Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte lekára.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCHP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom o tom, či je preň vhodná liečba TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

Iné lieky a Humira

Ak vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo, resp. mohlo užívať iné lieky, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi.

Vaše dieťa by nemalo z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

* anakinra
* abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:

* s metotrexátom
* s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi obsahujúcimi zlato)
* so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

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 Humiry.
* 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.
* Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
* Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
* Humira sa môže používať počas dojčenia.
* Ak vaša dcéra dostávala Humiru 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 Humiru, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu. Ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Humira obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v každej 20 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak má vaše dieťa nejaké známe alergie.

3. Ako používať Humiru

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artritída spojená s entezitídou** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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 jeden týždeň.  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 jeden týždeň.  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, 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 menej ako 40 kg | Prvá dávka 40 mg, potom 20 mg o dva týždne neskôr.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg, 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 môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira 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 môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.**

Ak použijete viac Humiry, ako máte

Ak ste náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste dieťaťu podali viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Humiru

Ak dieťaťu zabudnete dať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Humiry 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 prestanete používať Humiru**

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte s lekárom. Ak prestanete používať Humiru, príznaky sa vášmu dieťaťu 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 Humiry.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho**

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy 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 čokoľvek z nasledujúceho**

* príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
* pocit slabosti alebo únavy
* kašeľ
* pálenie
* znížená citlivosť
* dvojité videnie
* slabosť v rukách alebo nohách
* opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

**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, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
* bolesť hlavy
* bolesť brucha
* nevoľnosť a vracanie
* vyrážka
* bolesť kostrových svalov

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
* infekcie ucha
* infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
* infekcie reprodukčného systému
* infekcie močového ústrojenstva
* mykotické (hubové) 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
* kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
* poruchy zraku
* zápal oka
* zápal očného viečka a opuch oka
* vertigo (pocit závratu alebo točenia)
* pocit rýchleho tlkotu srdca
* vysoký krvný tlak
* návaly horúčavy
* hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
* kašeľ
* astma
* dýchavičnosť
* krvácanie do tráviaceho traktu
* porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy)
* refluxná choroba
* Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a suchých 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 (opuch)
* horúčka
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* zhoršené hojenie

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne 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
* rakovina lymfatického systému
* melanóm
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
* vaskulitída (zápal krvných ciev)
* tremor (trasenie)
* neuropatia (porucha nervov)
* mozgová príhoda
* 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 pleurálnej dutine)
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
* ťažkosti s prehĺtaním
* edém tváre (opuch tváre)
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene
* stukovatenie pečene
* nočné potenie
* jazvy
* abnormálne narušenie svalov
* systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
* prerušovaný spánok
* impotencia
* zápaly

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
* ťažká alergická reakcia so šokom
* skleróza multiplex
* nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
* zastavenie činnosti srdca
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
* perforácia čreva (prederavenie čreva)
* hepatitída
* reaktivácia hepatitídy B
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
* Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
* 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-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
* Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií 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 Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Medzi ne patria:

**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 menej ako 1 z 10 ľudí)

* 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 menej ako 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 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)](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 Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/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 (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 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 Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

#### Ako Humira naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia

Humira 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na pediatrické použitie sa dodáva ako sterilný roztok 20 mg adalimumabu rozpusteného v 0,2 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Humira naplnená injekčná striekačka je k dispozícii ako balenie, ktoré obsahuje 2 naplnené injekčné striekačky s 2 alkoholom napustenými tampónmi.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

###### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

**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>.

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

7. Podanie Humiry

* Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať dieťaťu subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Najskôr si pozorne prečítajte pokyny a potom podľa nich postupujte krok za krokom.
* Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako podať injekciu.
* Nepokúšajte sa svojmu dieťaťu podávať injekciu, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
* Po riadnom zacvičení si injekciu môže dať samo dieťa alebo mu ju môže dať iná osoba, napríklad člen rodiny alebo priateľ.
* Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

**Humira naplnená injekčná striekačka**

**Piest Opora pre prsty Kryt ihly**



**Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:**

* je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice
* uplynul dátum použiteľnosti (EXP)
* bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
* naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá

Kryt ihly odstráňte až bezprostredne pred použitím. Uchovávajte Humiru mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |  |
| --- | --- |
| KROK 1  Vyberte Humiru z chladničky.  Pred použitím nechajte Humiru stáť 15 až 30 minút pri izbovej teplote.   * Neodstraňujte kryt ihly, kým Humiru ponecháte, aby dosiahla izbovú teplotu * **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** ju v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode | |
| **KROK 2**  **Injekčná striekačka**    **Tampón** | Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).  Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky   * 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a * 1 alkoholom napustený tampón   Umyte a osušte si ruky. |
| **KROK 3**  **Miesta vpichu**  STEP3_grey  **Miesta vpichu** | Vyberte miesto vpichu:   * Na prednej strane stehien dieťaťa alebo * Brucho dieťaťa najmenej 5 cm od pupka * Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie   Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.   * Nepodávajte injekciu cez odev * **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy |
| **KROK 4** | Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.  Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.   * Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná * Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky * **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že spadla alebo je prasknutá   Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.   * **Nedotýkajte** sa ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu |
| **KROK 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.   * Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch   Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.   * Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly |
| **KROK 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.  Uchopte kožu dieťaťa v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto, a pevne ju pridržte. |
| **KROK 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45‑stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.   * Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte   Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna. |
| **KROK 8**    **Vatový tampón** | Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.  Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.   * **Nepretierajte** * Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne |

|  |
| --- |
| **KROK 9**  Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. Nikdy nedávajte kryt naspäť na ihlu.   * Nerecyklujte alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu * **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí   Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu. |































**Písomná informácia pre používateľa**

**Humira 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.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
2. Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
3. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
4. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
5. 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 Humira a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

3. Ako používať Humiru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Humiru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

7. Podanie Humiry

**1. Čo je Humira a na čo sa používa**

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu:

* Reumatoidnej artritídy
* Polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy
* Artritídy spojenej s entezitídou
* Ankylozujúcej spondylitídy
* Axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
* Psoriatickej artritídy
* Ložiskovej psoriázy
* Hidradenitis suppurativa
* Crohnovej choroby
* Ulceróznej kolitídy
* Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

**Reumatoidná artritída**

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída**

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Artritída spojená s entezitídou**

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy**

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira sa používa na liečbu ťažkej ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Psoriatická artritída**

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené so psoriázou.

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov zapríčinené ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ložisková psoriáza**

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých a
* ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové [kožné ochorenie](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť [pod prsníkmi](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Crohnova choroba**

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ulcerózna kolitída**

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Neinfekčná uveitída**

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

* dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
* detí vo veku od 2 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru**

**Nepoužívajte Humiru:**

* Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
* Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. 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 Humiru.

Alergické reakcie

* Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
* V priebehu liečby Humirou môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak máte problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať:
  + tuberkulózu
  + infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami
  + závažnú infekciu v krvi (sepsa).

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 vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

* Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).
* Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou 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.

Tuberkulóza

* Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.
  + Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušné skríningové testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej **Informačnej kartičky pre pacienta**.
  + Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu 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.

Hepatitída B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
  + Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
  + V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať Humiru. 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 vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.
  + Overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu.
  + Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
  + Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

* Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

* Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov 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 (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
  + Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli zaznamenané zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
  + Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6-merkaptopurín.
  + U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
  + Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF 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 TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Deti a dospievajúci**

* Očkovanie: ak je možné, deti majú mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.

**Iné lieky a Humira**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

* anakinra
* abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:

* s metotrexátom
* s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato)
* so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho 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 Humiry.
* Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
* Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
* Podľa štúdie zameranej na graviditu sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
* Humira sa môže používať počas dojčenia
* Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
* Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Humira obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každej 40 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Humiru**

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.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | 40 mg každý druhý týždeň | Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira.  Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artritída spojená s entezitídou** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň.  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 jeden týždeň.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Neaplikovateľné |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. | Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |
| Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.  Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnova choroba** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak sa vyžaduje 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) a 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg | Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ulcerózna kolitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg | Prvá dávka je 80 mg (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. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka je 160 mg (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 (dve 40 mg injekcie v jeden deň).  Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Neinfekčná uveitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.**

**Ak použijete viac Humiry, ako máte**

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku, aj keď je prázdna.

**Ak zabudnete použiť Humiru**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry 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 Humiru**

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, 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 Humiry.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov**

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy 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**

* príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
* pocit slabosti alebo únavy
* kašeľ
* pálenie
* znížená citlivosť
* dvojité videnie
* slabosť v rukách alebo nohách
* opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

**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, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
* bolesť hlavy
* bolesť brucha
* nevoľnosť a vracanie
* vyrážka
* bolesť svalov

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
* infekcie ucha
* infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
* infekcie reprodukčného systému
* infekcie močového ústrojenstva
* mykotické (hubové) infekcie
* infekcie kĺbov
* nezhubné nádory
* rakovina kože
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
* dehydratácia (odvodnenie organizmu)
* výkyvy nálady (vrátane depresie)
* úzkosť
* poruchy spánku
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
* migréna
* stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
* poruchy zraku
* zápal oka
* zápal očného viečka a opuch oka
* vertigo (pocit závratu alebo točenia)
* pocit rýchleho tlkotu srdca
* vysoký krvný tlak
* návaly horúčavy
* hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
* 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 suchých 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 (opuch)
* horúčka
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* zhoršené hojenie

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne 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
* rakovina lymfatického systému
* melanóm (druh kožného nádoru)
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
* vaskulitída (zápal krvných ciev)
* tremor (trasenie)
* neuropatia (porucha nervov)
* mozgová príhoda
* 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 pleurálnej dutine)
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
* ťažkosti s prehĺtaním
* edém tváre (opuch tváre)
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene
* stukovatenie pečene
* nočné potenie
* jazvy
* abnormálne narušenie svalov
* systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
* prerušovaný spánok
* impotencia
* zápaly

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

* + leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
  + ťažká alergická reakcia so šokom
* skleróza multiplex
* nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
* zastavenie činnosti srdca
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
* perforácia čreva (prederavenie čreva)
* hepatitída
* reaktivácia hepatitídy B
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela)
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
* Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
* 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-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
* Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií 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 Humire 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 menej ako 1 z 10 ľudí)

* 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 menej ako 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 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 Humiru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/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:

Vprípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní - určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 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 Humira obsahuje**

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

**Ako Humira naplnená injekčná striekačka vyzerá a obsah balenia**

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená injekčná striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek na použitie pacientom s 1, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

## Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

**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>.

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

7. Podanie Humiry

* Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako podávať subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Najskôr si pozorne prečítajte pokyny a potom podľa nich postupujte krok za krokom.
* Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si podať injekciu.
* Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
* Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
* Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

**Humira naplnená injekčná striekačka**

**Piest Opora pre prsty Kryt ihly**



**Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:**

* je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice
* uplynul dátum použiteľnosti (EXP)
* bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle
* naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá

Kryt ihly odstráňte až bezprostredne pred použitím. Humiru uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |  |
| --- | --- |
| KROK 1  Vyberte Humiru z chladničky.  Pred použitím nechajte Humiru stáť 15 až 30 minút pri izbovej teplote.   * Neodstraňujte kryt ihly, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu * **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode | |
| **KROK 2**  **Striekačka**    **Tampón** | Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).  Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky   * 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a * 1 alkoholom napustený tampón   Umyte a osušte si ruky. |
| **KROK 3**  **Miesta vpichu**  STEP3_grey  **Miesta vpichu** | Vyberte miesto vpichu:   * Na prednej strane stehien alebo * Brucho najmenej 5 cm od pupka * Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie   Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.   * Nepodávajte injekciu cez odev * **Nepodávajte** injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 4** | Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.  Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.   * Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná * Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky * **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku v * prípade, že vám spadla alebo praskla   Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.   * **Nedotýkajte** sa ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu |
| **KROK 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.   * Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch   Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.   * Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly |
| **KROK 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.  Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto, a pevne ju pridržte. |
| **KROK 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45‑stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.   * Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte   Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna. |
| **KROK 8**    **Vatový tampón** | Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.  Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.   * **Nepretierajte** * Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne |

|  |
| --- |
| **KROK 9**  Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. Nikdy nedávajte kryt naspäť na ihlu.   * Nerecyklujte alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu * **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí   Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu. |

### Písomná informácia pre používateľa

**Humira 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.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
2. Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
3. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
4. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
5. 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 Humira a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

3. Ako používať Humiru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Humiru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

7. Podanie Humiry

**1. Čo je Humira a na čo sa používa**

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu

* Reumatoidnej artritídy
* Polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy
* Artritídy spojenej s entezitídou
* Ankylozujúcej spondylitídy
* Axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy
* Psoriatickej artritídy
* Ložiskovej psoriázy
* Hidradenitis suppurativa
* Crohnovej choroby
* Ulceróznej kolitídy
* Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

**Reumatoidná artritída**

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída**

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Artritída spojená s entezitídou**

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov a miest, kde sa šľachy pripájajú ku kosti.

Humira sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku od 6 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy**

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

Humira sa používa na liečbu ťažkej ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Psoriatická artritída**

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne spojené so psoriázou.

Humira sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov zapríčinené ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ložisková psoriáza**

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami. Ložisková psoriáza môže tiež postihovať nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých a
* ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre, alebo nie sú u nich vhodné.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové [kožné ochorenie](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť [pod prsníkmi](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Crohnova choroba**

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Ulcerózna kolitída**

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Neinfekčná uveitída**

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

* dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
* detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru**

**Nepoužívajte Humiru:**

* Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
* Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. 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 Humiru.

Alergické reakcie

* Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
* V priebehu liečby Humirou 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
* závažnú infekciu v krvi (sepsa)

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 vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

* Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).
* Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou 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.

Tuberkulóza

* Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak ste niekedy v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.
* Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy 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**.
* Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu 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 povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
* Váš lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
* V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Humirou 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 vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.
* Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
* Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
* Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

* Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára. Lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď lekára.

Rakovina

* Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov 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 (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
* Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
* Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6‑merkaptopurín.
* U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
* Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF 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 TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Deti a dospievajúci**

* Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované všetky očkovania pred použitím Humiry.

**Iné lieky a Humira**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

* anakinra
* abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:

* s metotrexátom
* s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
* so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho 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 Humiry.
* Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
* Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
* Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
* Humira sa môže používať počas dojčenia.
* Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
* Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Humira obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 80 v každej 40 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Humiru**

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.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidná artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída alebo axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | 40 mg každý druhý týždeň. | Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira.  Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Artritída spojená s entezitídou** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí 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** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 40 mg, potom 40 mg o jeden týždeň.  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 jeden týždeň.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Neaplikovateľné |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. | Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |
| Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď na Humiru 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.  Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnova choroba** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (dve 40 mg injekcie v ten istý deň), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak sa vyžaduje 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), 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár 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 menej ako 40 kg | Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ulcerózna kolitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 160 mg (štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg | Prvá dávka je 80 mg (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. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka je 160 mg (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 (dve 40 mg injekcie v jeden deň).  Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Neinfekčná uveitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 80 mg (dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém,sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou najmenej 30 kg | 40 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.**

**Ak použijete viac Humiry, ako máte**

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

**Ak zabudnete použiť Humiru**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry 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 Humiru**

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, 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 Humiry.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho**

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy 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 čokoľvek z nasledujúceho**

* príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
* pocit slabosti alebo únavy
* kašeľ
* pálenie
* znížená citlivosť
* dvojité videnie
* slabosť v rukách alebo nohách
* opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

**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, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
* bolesť hlavy
* bolesť brucha
* nevoľnosť a vracanie
* vyrážka
* bolesť svalov

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
* infekcie ucha
* infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
* infekcie reprodukčného systému
* infekcie močového ústrojenstva
* mykotické (hubové) infekcie
* infekcie kĺbov
* nezhubné nádory
* rakovina kože
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
* dehydratácia (odvodnenie organizmu)
* výkyvy nálady (vrátane depresie)
* úzkosť
* poruchy spánku
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
* migréna
* kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
* poruchy zraku
* zápal oka
* zápal očného viečka a opuch oka
* vertigo (pocit závratu alebo točenia)
* pocit rýchleho tlkotu srdca
* vysoký krvný tlak
* návaly horúčavy
* hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
* 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 suchých 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 (opuch)
* horúčka
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* zhoršené hojenie

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne 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
* rakovina lymfatického systému
* melanóm
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
* vaskulitída (zápal krvných ciev)
* tremor (trasenie)
* neuropatia (porucha nervov)
* mozgová príhoda
* 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 pleurálnej dutine)
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
* ťažkosti s prehĺtaním
* edém tváre (opuch tváre)
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene
* stukovatenie pečene
* nočné potenie
* jazvy
* abnormálne narušenie svalov
* systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
* prerušovaný spánok
* impotencia
* zápaly

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
* ťažká alergická reakcia so šokom
* skleróza multiplex
* nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
* zastavenie činnosti srdca
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
* perforácia čreva (prederavenie čreva)
* hepatitída
* reaktivácia hepatitídy B
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
* Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
* 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-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
* Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií 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 Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto 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 menej ako 1 z 10 ľudí)

* 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 menej ako 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 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 Humiru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/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 jednotlivé naplnené pero Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 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 Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

#### Ako Humira v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Humira 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,4 ml roztoku.

Humira v naplnenom pere je jednorazové sivo a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Humirou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Humiry v injekčnej striekačke.

Humira naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich 1, 2, 4 a 6 naplnených pier. Balenie s 1 naplneným perom sa dodáva s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný). V baleniach s 2, 4 a 6 naplnenými perami je ku každému peru dodaný 1 alkoholom napustený tampón. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

**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>.

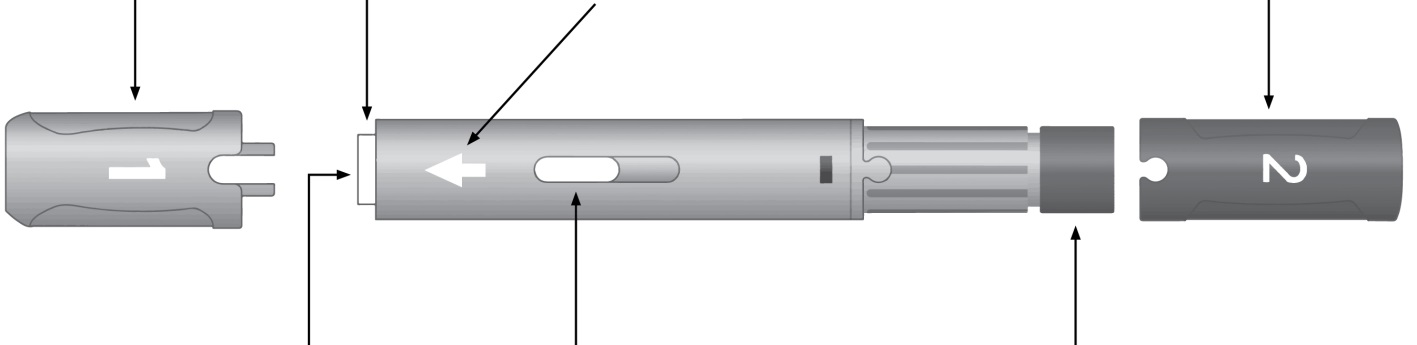
**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

7. Podanie Humiry

* Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si podávať subkutánnu injekciu Humiry za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
* Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
* Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
* Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
* Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

**Humira naplnené pero**

**Sivé viečko 1 Biele puzdro ihly Biela šípka Bordové viečko 2**



**Ihla Kontrolné okienko (otvor) Bordové aktivačné tlačidlo**

Nepoužívajte naplnené pero a kontaktujte svojho lekára, ak:

* je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice**;**
* uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
* bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
* naplnené pero spadlo alebo je prasknuté.

Viečka odstráňte bezprostredne pred použitím. Uchovávajte Humiru mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |  |
| --- | --- |
| KROK 1  Vyberte Humiru z chladničky.  Pred použitím nechajte Humiru stáť 15 až 30 minút pri izbovej teplote.   * Neodstráňte sivé alebo bordové viečko, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu * **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnej rúre alebo v horúcej vode | |
| **KROK 2**  **Pero**  STEP2_grey  **Tampón** | Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). Nepoužívajte naplnené pero po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).  Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky   * Jedno naplnené pero a * 1 alkoholom napustený tampón   Umyte a osušte si ruky. |
| **KROK 3**  **Miesta vpichu**  STEP3_grey  **Miesta vpichu** | Vyberte miesto vpichu:   * Na prednej strane stehien alebo * Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka * Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie   Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.   * Nepodávajte injekciu cez odev * Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 4**  STEP4_grey | Naplnené pero držte sivým viečkom 1 nahor.  Skontrolujte kontrolné okienko.   * Nevadí, ak vidíte 1 alebo viac bubliniek v kontrolnom okienku * Uistite sa, že roztok je číry a bezfarebný * Nepoužite naplnené pero, ak je roztok zakalený a sú v ňom častice * **Nepoužite** naplnené pero, ak spadlo alebo je prasknuté |
| **KROK 5**  **Viečko 1**  EU_IFU_STEP5_grey  **Viečko 2** | Stiahnite sivé ochranné viečko 1. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.   * Overte si, či sa spolu s viečkom odstránil malý čierny kryt ihly zo striekačky * Nevadí, ak vytieklo niekoľko kvapiek tekutiny z ihly   Stiahnite bordové ochranné viečko 2. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.  Naplnené pero je teraz pripravené na použitie.  Otočte naplnené pero tak, aby biela šípka ukazovala na miesto vpichu. |
| **KROK 6**  STEP6_grey | Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte, až kým nebude podanie injekcie dokončené.  Nasmerujte bielu šípku smerom k miestu vpichu (stehno alebo brucho).  Pridržte biely koniec naplneného pera priamo proti miestu vpichu (v 90-stupňovom uhle).  Držte naplnené pero tak, aby ste videli kontrolné okienko.  **Nestláčajte** bordové aktivačné tlačidlo, kým nie ste pripravení na podanie injekcie. |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 7**  **10 sekúnd**  STEP7a_grey | Pred podaním injekcie pevne zatlačte naplnené pero proti miestu vpichu.  **Držte pero stále pritlačené**, aby ste zabránili zošmyknutiu naplneného pera z pokožky počas podania injekcie.  Stlačte bordové tlačidlo na vrchnej časti pera a pomaly počítajte do 10 sekúnd.   * Hlasné „cvaknutie“ bude signalizovať začiatok podania injekcie * Pokračujte v tlačení naplneného pera pevne proti miestu vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.   Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať. |
| **KROK 8**  STEP8_grey | Po ukončení podania injekcie pomaly vytiahnite naplnené pero z kože. Biele puzdro ihly prekryje špičku ihly.  • Malé množstvo tekutiny v mieste podania injekcie je normálne  Ak v mieste vpichu spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.  Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.   * **Nepretierajte** * Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne |
| **KROK 9**  Použité naplnené pero ihneď zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.   * Nerecyklujte alebo nevyhadzujte naplnené pero do domového odpadu * **Vždy uchovávajte naplnené pero** a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí   Viečka, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu. | |

**Písomná informácia pre používateľa**

**Humira 80 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.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
2. Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
3. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
4. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
5. 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 Humira a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

3. Ako používať Humiru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Humiru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

7. Podanie Humiry

**1. Čo je Humira a na čo sa používa**

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu

* Reumatoidnej artritídy
* Ložiskovej psoriázy
* Hidradenitis suppurativa
* Crohnovej choroby
* Ulceróznej kolitídy
* Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

**Reumatoidná artritída**

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Ložisková psoriáza**

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebristými šupinami.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové [kožné ochorenie](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť [pod prsníkmi](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobených týmto ochorením, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Crohnova choroba**

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej Crohnovej choroby Humiru.

**Ulcerózna kolitída**

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Neinfekčná uveitída**

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

* Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
* Detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

**Nepoužívajte Humiru**

* Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
* Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. 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 Humiru.

Alergické reakcie

* Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
* V priebehu liečby Humirou 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
        + závažnú infekciu v krvi (sepsa)

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 vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

* Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).
* Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou 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.

Tuberkulóza

* 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. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.
  + Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy 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**.
  + Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu 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 povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
  + Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
  + V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický alebo stomatologický zákrok

* Ak máte mať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte, prosím, svojho lekára, že používate Humiru. Váš lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby.

Demyelinizačné ochorenie

* Ak máte alebo ak sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov, ako je skleróza multiplex), váš lekár rozhodne, či máte začať liečbu Humirou 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 vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.
  + Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to s lekárom.
  + Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
  + Ak ste boli počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

* Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

* Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov 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 (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
  + Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
  + Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6‑merkaptopurín.
  + U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
  + Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF 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 TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Deti a dospievajúci**

* Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Humiry všetky očkovania.

**Iné lieky a Humira**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

* anakinra
* abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:

* s metotrexátom
* s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
* so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho 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 Humiry.
* Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
* Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
* Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
* Humira sa môže používať počas dojčenia.
* Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
* Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Humira obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Humiru**

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.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidná artritída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | 40 mg každý druhý týždeň | Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira.  Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ložisková psoriáza** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. | Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |
| Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.  Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnova choroba** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár 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 menej ako 40 kg | Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ulcerózna kolitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg | Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (jedna 40 mg injekcia).  Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia v jeden deň).  Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Neinfekčná uveitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira 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 môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.**

**Ak použijete viac Humiry, ako máte**

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

**Ak zabudnete použiť Humiru**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry 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 Humiru**

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, 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 Humiry.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho**

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy 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 čokoľvek z nasledujúceho**

* príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
* pocit slabosti alebo únavy
* kašeľ
* pálenie
* znížená citlivosť
* dvojité videnie
* slabosť v rukách alebo nohách
* opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

**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, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
* bolesť hlavy
* bolesť brucha
* nevoľnosť a vracanie
* vyrážka
* bolesť svalov

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
* infekcie ucha
* infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
* infekcie reprodukčného systému
* infekcie močového ústrojenstva
* mykotické (hubové) infekcie
* infekcie kĺbov
* nezhubné nádory
* rakovina kože
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
* dehydratácia (odvodnenie organizmu)
* výkyvy nálady (vrátane depresie)
* úzkosť
* poruchy spánku
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
* migréna
* stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
* poruchy zraku
* zápal oka
* zápal očného viečka a opuch oka
* vertigo (pocit závratu alebo točenia)
* pocit rýchleho tlkotu srdca
* vysoký krvný tlak
* návaly horúčavy
* hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
* 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 suchých 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 (opuch)
* horúčka
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* zhoršené hojenie

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne 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
* rakovina lymfatického systému
* melanóm (druh kožného nádoru)
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
* vaskulitída (zápal krvných ciev)
* tremor (trasenie)
* neuropatia (porucha nervov)
* mozgová príhoda
* 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 pleurálnej dutine)
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
* ťažkosti s prehĺtaním
* edém tváre (opuch tváre)
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene
* stukovatenie pečene
* nočné potenie
* jazvy
* abnormálne narušenie svalov
* systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
* prerušovaný spánok
* impotencia
* zápaly

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
* ťažká alergická reakcia so šokom
* skleróza multiplex
* nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
* zastavenie činnosti srdca
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
* perforácia čreva (prederavenie čreva)
* hepatitída
* reaktivácia hepatitídy B
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
* Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
* 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-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
* Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií 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 Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto 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 menej ako 1 z 10 ľudí)

* 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 menej ako 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 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 Humiru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/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 Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ju chráňte pred svetlom. Akonáhle striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 14 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 Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

**Ako Humira naplnená striekačka vyzerá a obsah balenia**

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira naplnená injekčná striekačka je sklenená striekačka obsahujúca roztok adalimumabu.

Každé balenie obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku na použitie pacientom s 1 alkoholom napusteným tampónom.

Humira môže byť dostupná ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

**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.

**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

7. Podanie Humiry

* Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Humiry za použitia naplnenej injekčnej striekačky. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
* Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
* Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
* Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
* Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jednu injekciu.

**Humira naplnená injekčná striekačka**

**Piest Opora pre prsty Kryt ihly**



Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika, ak:

* je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice;
* uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
* bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
* naplnená injekčná striekačka spadla alebo je prasknutá.

Kryt ihly odstráňte bezprostredne pred použitím. Humiru uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |
| --- |
| KROK 1  Vyberte Humiru z chladničky.  Pred použitím nechajte Humiru stáť 15 až 30 minút pri izbovej teplote.   * Neodstráňte kryt ihly, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu * **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 2**  **Striekačka**    **Tampón** | Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).  Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky.   * 1 naplnenú injekčnú striekačku na jednorazové použitie a * 1 alkoholom napustený tampón   Umyte a osušte si ruky. |
| **KROK 3**  **Miesta vpichu**  STEP3_grey  **Miesta vpichu** | Vyberte miesto vpichu:   * Na prednej strane stehien alebo * Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka * Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie   Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.   * Nepodávajte injekciu cez odev * Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy |
| **KROK 4** | Držte naplnenú striekačku v jednej ruke.  Skontrolujte tekutinu v naplnenej injekčnej striekačke.   * Uistite sa, že je tekutina číra a bezfarebná * Nepoužívajte naplnenú striekačku v prípade, že je tekutina zakalená alebo obsahuje čiastočky * **Nepoužívajte** naplnenú striekačku v prípade, že vám spadla alebo sa stlačila   Jemne snímte kryt ihly druhou rukou. Kryt ihly zahoďte. Nepoužívajte ho znovu na zakrytie ihly.   * **Nedotýkajte sa** ihly prstami, ani nedovoľte, aby ihla prišla s čímkoľvek do kontaktu |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 5**  STEP_5_SYRINGE_IFU_FILLING_grey | Držte naplnenú injekčnú striekačku ihlou nahor.   * Držte naplnenú striekačku v úrovni očí jednou rukou tak, aby ste v nej videli vzduch   Pomaly stlačte piest dovnútra, aby ste vytlačili ihlou vzduch von.   * Je normálne, že vidíte kvapku tekutiny na konci ihly |
| **KROK 6**  STEP_6_SYRINGE_IFU_PRE-INJECTION_grey | Držte telo striekačky jednou rukou medzi palcom a ukazovákom tak, ako by ste držali ceruzku.  Uchopte kožu v mieste podania injekcie tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte. |
| **KROK 7**  STEP_7_SYRINGE_IFU_ABDOMEN-THIGH_grey | Zapichnite celú ihlu do kože v asi 45-stupňovom uhle jedným rýchlym krátkym pohybom.   * Keď je striekačka vnútri, pusťte kožu, ktorú držíte   Pomaly stláčajte piest, až kým nie je všetka tekutina vstreknutá a striekačka nie je prázdna. |

|  |  |
| --- | --- |
| **KROK 8**    **Vatový tampón** | Keď je proces vstrekovania ukončený, pomaly vytiahnite ihlu z kože, zatiaľ čo striekačku držíte stále v tom istom uhle.  Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.   * **Nepretierajte** * Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne |

|  |
| --- |
| **KROK 9**  Použitú naplnenú injekčnú striekačku zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika. Nikdy nedávajte kryt naspäť na ihlu.   * Nerecyklujte alebo nevyhadzujte naplnenú injekčnú striekačku do domového odpadu * **Vždy** uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí   Kryt ihly, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu. |

**Písomná informácia pre používateľa**

**Humira 80 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.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
2. Váš lekár vám vydá aj **Informačnú kartičku pre pacienta**, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako začnete používať Humiru a počas liečby Humirou. Majte túto **Informačnú kartičku pre pacienta** vždy pri sebe.
3. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
4. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
5. 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 Humira a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru

3. Ako používať Humiru

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Humiru

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

7. Podanie Humiry

**1. Čo je Humira a na čo sa používa**

Humira obsahuje liečivo adalimumab.

Humira sa používa na liečbu

* Reumatoidnej artritídy
* Ložiskovej psoriázy
* Hidradenitis suppurativa
* Crohnovej choroby
* Ulceróznej kolitídy
* Neinfekčnej uveitídy

Aktívna zložka Humiry, adalimumab, je ľudská monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná tumor nekrotizujúci faktor (TNFα), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Humira naviaže na TNFα, zníži zápalový proces pri týchto ochoreniach.

**Reumatoidná artritída**

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej reumatoidnej artritídy u dospelých. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

Humiru je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

Humira môže spomaliť poškodenie kĺbov spôsobené zápalovým ochorením a môže im pomôcť voľnejšie sa pohybovať.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Humira podávať s metotrexátom alebo samostatne.

**Ložisková psoriáza**

Ložisková psoriáza je 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.

Humira sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých.

**Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa (niekedy nazývané akné inversa) je chronické a často bolestivé zápalové [kožné ochorenie](http://en.wikipedia.org/wiki/Skin_disease). Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť [pod prsníkmi](http://en.wikipedia.org/wiki/Inframammary_fold), podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej hidradenitis suppurativa u dospievajúcich od 12 do 17 rokov.

Humira môže znížiť počet uzlíkov a abscesov spôsobené týmto ochorením ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Crohnova choroba**

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospievajúcich od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej Crohnovej choroby Humiru.

**Ulcerózna kolitída**

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva.

Humira sa používa na liečbu

* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u dospelých a
* stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov.

Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**Neinfekčná uveitída**

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Humira sa používa na liečbu

* Dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka
* Detí s chronickou neinfekčnou uveitídou vo veku od 2 rokov so zápalom postihujúcim prednú časť oka

Zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Humira pôsobí tak, že tento zápal znižuje. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, dostanete Humiru.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Humiru**

**Nepoužívajte Humiru:**

* Ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
* Ak máte aktívnu tuberkulózu alebo iné ťažké infekcie (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napríklad horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
* Ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. 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 Humiru.

Alergické reakcie

* Ak dostanete alergické reakcie s príznakmi ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu Humiry a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

* Ak máte nejakú infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napríklad vred predkolenia), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Humiru. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára.
* V priebehu liečby Humirou 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
* závažnú infekciu v krvi (sepsa)

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 vám môže povedať, aby ste prestali používať Humiru na nejakú dobu.

* Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s veľmi častým výskytom hubových infekcií (napríklad histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza).
* Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
* Ak máte viac ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Humirou náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Humirou 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.

Tuberkulóza

* 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. Ak máte aktívnu tuberkulózu, nepoužívajte Humiru.
* Pretože sa u pacientov liečených Humirou vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Humirou na prejavy 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**.
* Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali liečbu na prevenciu 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 povedzte svojmu lekárovi.

Hepatitída B

* Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV.
* Váš lekár by vás mal vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže Humira spôsobiť, že vírus sa stane opäť aktívnym.
* V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.

Chirurgický zákrok

* Ak máte absolvovať chirurgický alebo stomatologický zákrok, informujte svojho lekára, že používate Humiru. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Humiry.

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 Humirou 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 vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania Humiry.
* Predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu, konzultujte to so svojím lekárom.
* Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Humirou.
* Ak ste bola počas tehotenstva liečená Humirou, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky Humiry, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali Humiru, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

Srdcové zlyhanie

* Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený Humirou, lekár musí pozorne sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité informovať vášho lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať svojho lekára. Váš lekár rozhodne, či máte dostať Humiru.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

* Telo niektorých pacientov nemusí tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré bojujú s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate alebo ste veľmi bledý, informujte ihneď svojho lekára.

Rakovina

* Pri používaní Humiry alebo iných blokátorov TNF sa u detských a dospelých pacientov 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 (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakovina, ktorá postihuje krv a kostnú dreň).
* Ak používate Humiru, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov, používajúcich Humiru, boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom.
* Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate spolu s Humirou azatioprín alebo 6‑merkaptopurín.
* U pacientov používajúcich Humiru sa zaznamenali prípady nemelanómovej rakoviny kože.
* Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
* U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF 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 TNF blokátorom.

Autoimunitné ochorenie

* V zriedkavých prípadoch môže liečba Humirou viesť k vzniku syndrómu podobného lupusu. Kontaktujte svojho lekára, ak sa vyskytnú príznaky, ako je pretrvávajúca nevysvetliteľná vyrážka, horúčka, bolesť kĺbov alebo únava.

**Deti a dospievajúci**

* Očkovanie: ak je to možné, deti majú mať aktualizované pred použitím Humiry všetky očkovania.

**Iné lieky a Humira**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Z dôvodu zvýšeného rizika závažnej infekcie by ste nemali používať Humiru s liekmi, ktoré obsahujú nasledujúce liečivá:

* anakinra
* abatacept.

Humira sa môže podávať spolu:

* s metotrexátom
* s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (napríklad sulfasalazínom, hydroxychlorochínom, leflunomidom a injekčnými liekmi, obsahujúcimi zlato)
* so steroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Ak máte otázky, opýtajte sa svojho 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 Humiry.
* Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
* Humira sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
* Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala Humiru počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali Humiru.
* Humira sa môže používať počas dojčenia.
* Ak dostávate Humiru počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie.
* Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali Humiru ešte predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek vakcínu (ďalšie informácie o vakcínach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Humira môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Humiry sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

**Humira obsahuje polysorbát**

Tento liek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v každej 80 mg dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

**3. Ako používať Humiru**

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.

Odporúčané dávky pre Humiru pre všetky schválené použitia sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Váš lekár môže predpísať inú silu Humiry, ak potrebujete inú dávku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reumatoidná artritída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | 40 mg každý druhý týždeň | Pri liečbe reumatoidnej artritídy Humirou sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak váš lekár rozhodne, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotná Humira.  Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Humirou metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať Humiru 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ložisková psoriáza** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Ak máte nedostatočnú odpoveď, váš lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hidradenitis suppurativa** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), o dva týždne nasleduje dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia). Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára. | Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |
| Dospievajúci vo veku od 12 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg a viac | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa. | Ak máte nedostatočnú odpoveď na dávku Humiry 40 mg každý druhý týždeň, lekár vám môže dávkovanie zvýšiť na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.  Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Crohnova choroba** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Deti, dospievajúci a dospelí vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg | Prvá dávka je 40 mg, potom dávka 20 mg o nasledujúce dva týždne.  Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať prvú dávku 80 mg (jedna 80 mg injekcia) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ulcerózna kolitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (jedna 80 mg injekcia) o nasledujúce dva týždne.  Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | Lekár môže zvýšiť dávkovanie na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg | Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (jedna 40 mg injekcia).  Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |
| Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac | Prvá dávka je 160 mg (dve 80 mg injekcie v jeden deň alebo jedna 80 mg injekcia denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (jedna 80 mg injekcia).  Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň. | V používaní Humiry v obvyklej dávke máte pokračovať aj po dosiahnutí veku 18 rokov. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Neinfekčná uveitída** | | |
| **Vek alebo telesná hmotnosť** | **Koľko a ako často používať?** | **Poznámky** |
| Dospelí | Prvá dávka je 80 mg (jedna 80 mg injekcia), potom 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. | Kortikosteroidy alebo iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém, sa môžu naďalej podávať počas liečby Humirou. Humiru je možné podávať aj samostatne. |
| Deti a dospievajúci vo veku od 2 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg | 20 mg každý druhý týždeň | Lekár môže predpísať úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 20 mg každý druhý týždeň. Humira 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 môže predpísať úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa podá jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Humira sa odporúča na používanie v kombinácii s metotrexátom. |

**Spôsob a cesta podania**

Humira sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

**Podrobný návod na podanie injekcie Humiry je uvedený v časti 7 „Podanie Humiry“.**

**Ak použijete viac Humiry, ako máte**

Ak ste si náhodne podali Humiru častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte im, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď sú prázdne.

**Ak zabudnete použiť Humiru**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Humiry 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 Humiru**

Rozhodnutie prestať používať Humiru prekonzultujte so svojim lekárom. Ak prestanete používať Humiru, 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 Humiry.

**Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho**

* silná vyrážka, žihľavka alebo iné prejavy 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 čokoľvek z nasledujúceho**

* príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení
* pocit slabosti alebo únavy
* kašeľ
* pálenie
* znížená citlivosť
* dvojité videnie
* slabosť v rukách alebo nohách
* opuch alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja
* prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi nižšie uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri Humire.

**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, nádchy, infekcie prinosových dutín, zápalu pľúc)
* bolesť hlavy
* bolesť brucha
* nevoľnosť a vracanie
* vyrážka
* bolesť svalov

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

* závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky)
* črevné infekcie (vrátane gastroenteritídy)
* kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu)
* infekcie ucha
* infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách)
* infekcie reprodukčného systému
* infekcie močového ústrojenstva
* mykotické (hubové) infekcie
* infekcie kĺbov
* nezhubné nádory
* rakovina kože
* alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie)
* dehydratácia (odvodnenie organizmu)
* výkyvy nálady (vrátane depresie)
* úzkosť
* poruchy spánku
* poruchy zmyslového vnímania, ako sú tŕpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť
* migréna
* stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh)
* poruchy zraku
* zápal oka
* zápal očného viečka a opuch oka
* vertigo (pocit závratu alebo točenia)
* pocit rýchleho tlkotu srdca
* vysoký krvný tlak
* návaly horúčavy
* hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev)
* 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 suchých úst)
* svrbenie
* svrbivá vyrážka
* tvorba modrín
* zápal kože (ako 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 (opuch)
* horúčka
* zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín
* zhoršené hojenie

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

* oportúnne 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
* rakovina lymfatického systému
* melanóm (druh kožného nádoru)
* imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza)
* vaskulitída (zápal krvných ciev)
* tremor (trasenie)
* neuropatia (porucha nervov)
* mozgová príhoda
* 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 pleurálnej dutine)
* zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta
* ťažkosti s prehĺtaním
* edém tváre (opuch tváre)
* zápal žlčníka, žlčníkové kamene
* stukovatenie pečene
* nočné potenie
* jazvy
* abnormálne narušenie svalov
* systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov)
* prerušovaný spánok
* impotencia
* zápaly

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 ľudí)

* leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň)
* ťažká alergická reakcia so šokom
* skleróza multiplex
* nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela)
* zastavenie činnosti srdca
* pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc)
* perforácia čreva (prederavenie čreva)
* hepatitída
* reaktivácia hepatitídy B
* autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
* kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži)
* Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku)
* 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-bunkový lymfóm (zriedkavá krvná rakovina, ktorá je často smrteľná)
* karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože)
* Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií 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 Humire sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto 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 menej ako 1 z 10 ľudí)

* 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 menej ako 1 zo 100 ľudí)

* zvýšené hodnoty bilirubínu (krvný test pečene)

**Zriedkavé** (môžu postihovať až 1 z 1000 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 Humiru**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na etikete/blistri/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 jednotlivé naplnené pero Humiry uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 14 dní – určite ho chráňte pred svetlom. Akonáhle pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 14 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 Humira obsahuje

Liečivo je adalimumab.

Ďalšie zložky sú manitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

#### Ako Humira v naplnenom pere vyzerá a obsah balenia

Humira 80 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 80 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml roztoku.

Humira v naplnenom pere je jednorazové sivo a bordovo sfarbené pero, ktoré obsahuje sklenenú injekčnú striekačku s Humirou. Má dve viečka – jedno je sivé a je označené „1“ a druhé je bordové a je označené „2“. Na každej strane pera je otvor, cez ktorý je možné vidieť roztok Humiry v injekčnej striekačke.

Humira naplnené pero je dostupné v baleniach obsahujúcich:

* 1 naplnené pero na použitie pacientom s 2 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)
* 3 naplnené perá na použitie pacientom so 4 alkoholom napustenými tampónmi (1 je rezervný)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Humira sa dodáva ako injekčná liekovka, naplnená injekčná striekačka a/alebo naplnené pero.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

**Výrobca**

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AbbVie SA  Tél/Tel: +32 10 477811 | | **Lietuva**  AbbVie UAB  Tel: +370 5 205 3023 | |
| **България**  АбВи ЕООД  Тел.:+359 2 90 30 430 | | **Luxembourg/Luxemburg**  AbbVie SA  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 10 477811 | |
| **Česká republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +420 233 098 111 | | **Magyarország**  AbbVie Kft.  Tel.:+36 1 455 8600 | |
| **Danmark**  AbbVie A/S  Tlf: +45 72 30-20-28 | | **Malta**  V.J.Salomone Pharma Limited  Tel: +356 21220174 | |
| **Deutschland**  AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  Tel: +49 (0) 611 / 1720-0 | | **Nederland**  AbbVie B.V.  Tel: +31 (0)88 322 2843 | |
| **Eesti**  AbbVie OÜ  Tel: +372 623 1011 | | **Norge**  AbbVie AS  Tlf: +47 67 81 80 00 | |
| **Ελλάδα**  AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  Τηλ: +30 214 4165 555 | | **Österreich**  AbbVie GmbH  Tel: +43 1 20589-0 | |
| **España**  AbbVie Spain, S.L.U.  Tel: +34 91 384 09 10 | | **Polska**  AbbVie Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 372 78 00 |
| **France**  AbbVie  Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00 | | | **Portugal**  AbbVie, Lda.  Tel: +351 (0)21 1908400 |
| **Hrvatska**  AbbVie d.o.o.  Tel + 385 (0)1 5625 501 | | **România**  AbbVie S.R.L.  Tel: +40 21 529 30 35 |
| **Ireland**  AbbVie Limited  Tel: +353 (0)1 4287900 | | **Slovenija**  AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 (1)32 08 060 |
| **Ísland**  Vistor  Tel: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AbbVie s.r.o.  Tel: +421 2 5050 0777 |
| **Italia**  AbbVie S.r.l.  Tel: +39 06 928921 | | **Suomi/Finland**  AbbVie Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200 |
| **Κύπρος**  Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  Τηλ.: +357 22 34 74 40 | | **Sverige**  AbbVie AB  Tel: +46 (0)8 684 44 600 |
| **Latvija**  AbbVie SIA  Tel: +371 67605000 | |  |

**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>.

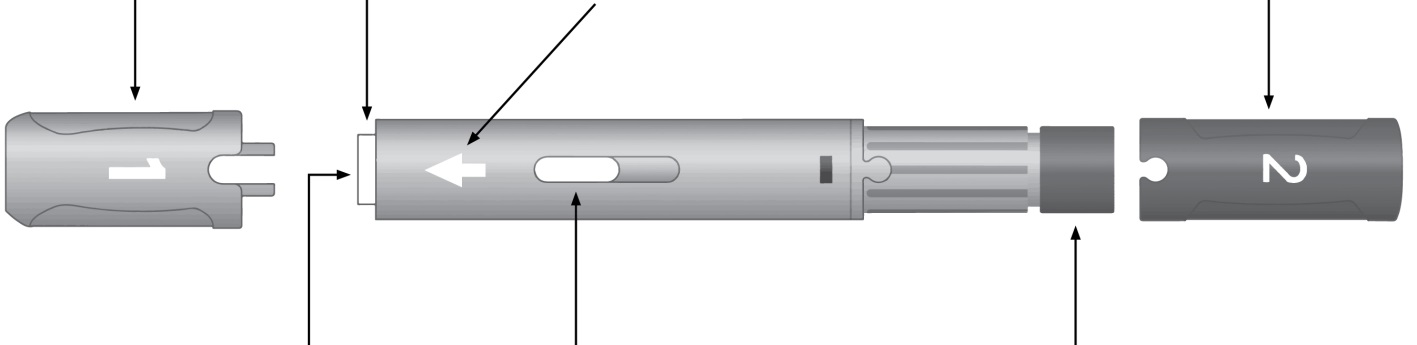
**Ak si chcete túto písomnú informáciu vypočuť alebo ak požadujete jej kópiu <v Braillovom písme>, <vytlačenú veľkými písmenami> alebo <v audio formáte>, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.**

7. Podanie Humiry

* Nasledujúce pokyny vysvetľujú, ako si sám podáte injekciu Humiry za použitia naplneného pera. Prosím, prečítajte si pokyny pozorne a postupujte podľa nich krok za krokom.
* Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vás poučia o tom, ako si sami podáte injekciu.
* Nepokúšajte sa podávať injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu.
* Po riadnom zacvičení si injekciu môžete podať sám alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo priateľa.
* Každé naplnené pero použite len na jednu injekciu.

**Humira naplnené pero**

**Sivé viečko 1 Biele púzdro ihly Biela šípka Bordové viečko 2**



**Ihla Kontrolné okienko Bordové aktivačné tlačidlo**

**Nepoužívajte naplnené pero a kontaktujte svojho lekára, ak:**

* je roztok zakalený, sfarbený alebo obsahuje vločky alebo pevné častice**;**
* uplynul dátum použiteľnosti (EXP);
* bol roztok zmrazený alebo ponechaný na priamom slnečnom svetle;
* naplnené pero spadlo alebo je prasknuté.

Viečka odstráňte bezprostredne pred použitím. Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|  |  |
| --- | --- |
| KROK 1  Vyberte Humiru z chladničky.  Pred použitím nechajte Humiru stáť 15 až 30 minút pri izbovej teplote.   * Neodstráňte sivé alebo bordové viečko, kým Humira nedosiahne izbovú teplotu * **Nezohrievajte** Humiru iným spôsobom. Napríklad, **nezohrievajte** juv mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode | |
| **KROK 2**  **Pero**  STEP2_grey  **Tampón** | Skontrolujte dátum exspirácie (EXP). Nepoužívajte naplnené pero po uplynutí dátumu exspirácie (EXP).  Pripravte si na čistý povrch nasledujúce pomôcky   * Jedno naplnené pero a * 1 alkoholom napustený tampón   Umyte a osušte si ruky. |
| **KROK 3**  **Miesta vpichu**  STEP3_grey  **Miesta vpichu** | Vyberte miesto vpichu:   * Na prednej strane stehien alebo * Vaše brucho najmenej 5 cm od pupka * Najmenej 3 cm od miesta poslednej injekcie   Krúživým pohybom utrite kožu priloženým tampónom napusteným alkoholom.   * Nepodávajte injekciu cez odev * Nepodávajte injekciu do oblasti, kde je koža bolestivá, zmodraná, sčervenená, stvrdnutá, zjazvená, kde sa nachádzajú strie alebo do oblastí s prejavmi psoriázy |
| **KROK 4**  STEP4_grey | Naplnené pero držte sivým viečkom 1 nahor.  Skontrolujte kontrolné okienko.   * Nevadí, ak vidíte 1 alebo viac bubliniek v kontrolnom okienku * Uistite sa, že roztok je číry a bezfarebný * Nepoužite naplnené pero, ak je roztok zakalený a sú v ňom častice * **Nepoužite** naplnené pero, ak spadlo alebo je prasknuté |
| **KROK 5**  **Viečko 1**  EU_IFU_STEP5_grey  **Viečko 2** | Stiahnite sivé ochranné viečko 1. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.   * Overte si, či sa spolu s viečkom odstránil malý čierny kryt ihly zo striekačky * Nevadí, ak vytieklo niekoľko kvapiek tekutiny z ihly   Stiahnite bordové ochranné viečko 2. Viečko zahoďte. Nenasuňte ho naspäť.  Naplnené pero je teraz pripravené na použitie.  Otočte naplnené pero tak, aby biela šípka ukazovala na miesto vpichu. |
| **KROK 6**  STEP6_grey | Uchopte kožu v mieste podania injekcie druhou rukou tak, aby ste vytvorili vyvýšené miesto a pevne ju pridržte, až kým nebude podanie injekcie dokončené.  Nasmerujte bielu šípku smerom k miestu vpichu (stehno alebo brucho).  Pridržte biely koniec naplneného pera priamo proti miestu vpichu (v 90-stupňovom uhle).  Držte naplnené pero tak, aby ste videli kontrolné okienko.  **Nestláčajte** bordové aktivačné tlačidlo, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. |
| **KROK 7**  **15 sekúnd**  STEP7a_grey | Pred podaním injekcie pevne zatlačte naplnené pero proti miestu vpichu.  **Držte pero stále pritlačené**, aby ste zabránili zošmyknutiu naplneného pera z pokožky počas podania injekcie.  Stlačte bordové tlačidlo na vrchnej časti pera a pomaly počítajte do 15 sekúnd.   * Hlasné „cvaknutie“ bude signalizovať začiatok podania injekcie * Pokračujte v tlačení naplneného pera pevne proti miestu vpichu, kým nebude podanie injekcie dokončené.   Injekcia je úplne podaná, keď sa žltý indikátor prestane pohybovať. |
| **KROK 8**  STEP8_grey | Po ukončení podania injekcie pomaly vytiahnite naplnené pero z kože. Biele puzdro ihly prekryje špičku ihly.   * Malé množstvo tekutiny v mieste podania injekcie je normálne   Ak v mieste vpichu spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny, kontaktujte svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.  Po podaní injekcie pritlačte na miesto vpichu vatový tampón alebo kúsok gázy.   * **Nepretierajte** * Ľahké krvácanie v mieste vpichu je normálne |
| **KROK 9**  Použité naplnené pero ihneď zahoďte do špeciálnej nádoby podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.   * Nerecyklujte alebo nevyhadzujte naplnené pero do domového odpadu * **Vždy uchovávajte naplnené pero** a špeciálnu nádobu mimo dohľadu a dosahu detí   Viečka, alkoholom napustený tampón, vatový tampón alebo gáza, blister a obal sa môžu dať do domového odpadu. | |