

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka produkovaná ováriálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 19,1 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Priehľadný alebo jemne opalescenčný, bezfarebný až svetlo hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

Hulio je indikované 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

Hulio je indikované 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

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

Uveitída u pediatrických pacientov

Hulio je indikované 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 Huliom má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Hulio indikované. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Huliom poradili s príslušným odborným lekárom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Huliom, sa má poskytnúť informačná karta pacienta.

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

Počas liečby Huliom sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1. Dávkovanie Hulio 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.

Použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu nie je relevantné.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2. Dávkovanie Hulia u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3. Dávkovanie Hulia 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 Huliom, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4. Dávkovanie Hulia u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

- < 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.

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 5. Dávkovanie Hulia 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 Huliom začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg pacientom < 30 kg alebo 80 mg pacientom ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Hulia u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať pomer prínosu a rizika pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Preto nemožno uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

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

Hulio je k dispozícii aj v iných silách a liekových 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 závažné až závažné zlyhávanie srdca (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 faktora nekrotizujúceho tumor (tumor necrosis factor, 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 adalimumabom. Vzhľadom na to, že eliminácia adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

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

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

Závažné infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby Huliom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú 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 vykonať príslušné skriningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka) (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej karty 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 Huliom 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 Huliom začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použite antituberkulózne liečby pred začatím podávania Hulia sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu hoci 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 antituberkulózne liečbe sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, celkový pocit choroby, 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 Hulia sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF, vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t.j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby adalimumabom 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 Huliom, 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 Hulia a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým nástupom 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 adalimumabu 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 Huliom. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Huliom a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo preukázané zníženie hypersenzitivity oneskoreného typu, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V skúšaní po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov sa nedá vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených antagonistami TNF po uvedení liekov na trh (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 po uvedení lieku na trh zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-bunkových lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súbežne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Huliom 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 adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

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

V overovacom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a krku, 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 chronickou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, majú byť vyšetrení na možný vznik dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má v súlade s národnými požiadavkami zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

Po použití antagonistov TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce udalosti na úrovni hematologického systému vrátane klinicky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci adalimumab musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvné dyskrázie (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými poruchami sa má zvážiť ukončenie liečby Huliom.

Očkovanie

V štúdiu u 226 dospelých účastníkov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo, 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 adalimumabom.

Odporúča sa, aby pediatrickí pacienti absolvovali pokiaľ je to možné všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími odporúčaniami ešte pred začatím liečby adalimumabom.

Pacientov používajúcich adalimumab je možné súbežne očkovať, s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcína) dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené pôsobeniu

adalimumabu, sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu podanej matke počas gravidity.

Kongestívne zlyhávanie srdca

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie úmrtnosti na zlyhanie srdca. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca. U pacientov s miernym zlyhávaním srdca (trieda I/II podľa NYHA) sa má adalimumab používať s opatnosťou. Adalimumab je kontraindikovaný pri stredne závažnom alebo závažnom zlyhávaní srdca (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho zlyhávania srdca, sa musí liečba Huliom ukončiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF

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

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

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú použiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kombinácia adalimumabu a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

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 Hulia.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) do konca gravidity prospektívne sledovaných tehotenstiev vedúcich k pôrodu živých detí u žien liečených adalimumabom, z ktorých viac ako 1 500 bolo liečených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšené riziko vrodených malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným pôrodom živého dieťaťa so závažnou vrodenuou 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 % IS 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 % IS 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % IS 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych cieľových 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 limitáciami štúdie vrátane malej veľkosti súboru pacientok a nerandomizovaného dizajnu štúdie.

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

Adalimumab podávaný v gravidite môže vzhľadom na inhibíciu TNF α 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 pôsobeniu 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 koncentrácie matky. Po perorálnom podaní proteínov imunoglobulínu G prebieha ich proteolýza v črevách a ich biologická dostupnosť je nízka. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v pivotných kontrolovaných a otvorených skúšaniach počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto skúšania 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 spondylartritídou (AS) a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, psoriázou, *hidradenitis suppurativa* a uveitídou. Pivotné kontrolované skúšania zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo aktívny komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

Pre adalimumab boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a rakovine.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)).

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

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti mali nežiaduce príhody 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 skúsenostiach po uvedení lieku na trh a je zoradený podľa tried orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 6 nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (nedajú sa 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“ (TOS) 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 dýchacích ciest (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a vírusovej pneumónie spôsobenej herpesvírusom)
	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 v ústnej dutine (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy), mykotické infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej <i>Mycobacterium avium complex</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾
Benígne, malígne	Časté	rakovina kože okrem melanómu (vrátane

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)*		bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	lymfóm**, novotvary solídnych orgánov (vrátane zhubného nádoru prsníka, novotvarov v pľúcach a štítnej žľaze) melanóm**
	Zriedkavé	leukémia ¹⁾
	Neznáme	hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ 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 sezónnych alergií)
	Menej časté	sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, zvýšená hladina kyseliny močovej, hladina sodíka v krvi mimo normy, hypokalcémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	zmeny nálady (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	parestézie (vrátane hypestézie), migréna,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		útlak nervových koreňov
	Menej časté	mozgovo-cievna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	skleróza multiplex, demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, konjunktivitída, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	strata sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt myokardu ¹⁾ , arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca
	Zriedkavé	zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia, návaly tepla, hematóm
	Menej časté	aneurizma aorty, cievna artérová oklúzia, tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna choroba pľúc, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálna efúzia ¹⁾
	Zriedkavé	pľúcna fibróza ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
	Časté	hemorágia v gastrointestinálnom trakte,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
		dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, sicca syndróm
	Menej časté	pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	perforácia čreva ¹⁾
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	cholecystitída a cholelitiáza, steatóza pečene, zvýšená hladina bilirubínu
	Zriedkavé	hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky)
	Časté	zhoršenie alebo nový nástup psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhidróza, alopécia ¹⁾ , pruritus
	Menej časté	nočné potenie, zjazvenie
	Zriedkavé	multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánná vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť
	Časté	svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	rabdomyolýza, systémový <i>lupus erythematosus</i>
	Zriedkavé	syndróm podobný lupusu ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek, hematúria
	Menej časté	noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu injekcie)
	Časté	bolesť na hrudníku, edém, pyrexia ¹⁾
	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	nárast hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

V pivotných kontrolovaných skúšaní sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na patientsky rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na patientsky rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

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

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

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

V sledovaní po uvedení lieku na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, bola spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy

a nemelanómový typ rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 patientskych rokov liečby. Spontánne hlásená frekvencia nemelanómového typu rakoviny kože bola približne 0,2 a pre lymfóm približne 0,33 na 1 000 patientskych rokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli po uvedení lieku na trh 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 titry antinukleárných protilátok, zistili pozitívne titry v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN.

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každých druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V klinických skúšaníach naprieč všetkými indikáciami boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení lieku 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 azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

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**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach 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 alfa faktora (TNF-alfa). ATC kód: L04AB04

Hulio je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a *hidradenitis suppurativa*. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich

zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNF α . Endoskopické štúdie na intestinálnej mukóze preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických skúšaniach s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

V RA štúdií 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 štúdií boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/metotrexátu (MTX) každý druhý týždeň až po dobu až 10 rokov.

V RA štúdií 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 reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali, pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto liečby zahŕňujú metotrexát, leflunomid, hydroxychlorochín, sulfasalazín a/alebo soli zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdií 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 adalimumabu každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom, 40 mg adalimumabu v monoterapii každý druhý týždeň a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov pri reumatoidnej artritíde počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym cieľovým ukazovateľom v RA štúdií IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď American College of Rheumatology (ACR) 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym cieľovým ukazovateľom v RA štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny cieľový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené

pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny cieľový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

Odpoveď ACR

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

Tabuľka 7: Odpoveď ACR v placebom kontrolovaných skúšaniach (percento pacientov)

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

^a RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

^{**}p < 0,01, adalimumab *oproti* 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 štúdiu III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

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

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

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

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

Tabuľka 8: Odpoveď ACR v RA štúdií V (percento pacientov)

Odpoveď	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX n = 268	p hodnota ^a	p hodnota ^b	p hodnota ^c
ACR 20						
52. týždeň	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. týždeň	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. týždeň	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. týždeň	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. týždeň	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. týždeň	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864
^a p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. ^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu. ^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.						

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

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

Rádiografická odpoveď

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

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

u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 9: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdiu III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95 % interval spoľahlivosti ^b)	p hodnota
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotrexát

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

^cna základe analýzy poradia

^dzúženie kĺbovej štrbiny (Joint space narrowing – JSN)

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

Tabuľka 10: Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdiu V

	MTX n = 257 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spoľahlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval spoľahlivosti)	p hodnota ^a	p hodnota ^b	p hodnota ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre 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 p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

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

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdiu V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, a to v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez 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 skúšaní indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na

posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parameter bol v RA štúdií III primárnym cieľovým ukazovateľom v 52. týždni. Pre všetky dávky/schémy podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdií III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesných komponentov (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 účastníkov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdií III a ktorá pokračovala 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 štúdií V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. U 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Ložisková psoriáza u dospelých

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

V štúdií I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatkovým stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli pôvodne randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdií II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v 8. týždni a/alebo 12. týždni mali odpoveď $\geq$ 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 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym cieľovým 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 Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	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 dosahujúcich odpoveď PASI75 sa vypočítalo ako stredný priemer hodnôt.		
^b p < 0,001, adalimumab <i>oproti</i> placebo		

Tabuľka 12: Štúdia Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

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

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

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom 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.

Celkom 347 na liečbu stabilne odpovedajúcich pacientov se zúčastnilo otvorenej fázy štúdie, v ktorej bol adalimumab vysadený a opäť nasadený. V období vysadenia 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 lieku. 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 lieku 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 vysadeným liekom). 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 štúdiu I boli tiež významné.

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

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

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti štúdie Ps IV v týždňoch 16, 26 a 52

Cieľový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimálny a ≥ 2 stupňové zlepšenie (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom nechtovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab oproti placebo					

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

Crohnova choroba u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1 500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby: Crohn's Disease Activity Index – CDAI ≥ 220 a ≤ 450) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 14.

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

	Štúdia CD I: Pacienti bez predchádzajúcej liečby infliximabom			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infiximabom	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159

4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky p hodnoty slúžia na párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* 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 remisii a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdií III dosiahlo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z pacientov s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % už predtým vystavených 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 antagonistom 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: Udržanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	40 mg adalimumabu každý druhý týždeň	40 mg adalimumabu každý týždeň
26. týždeň	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	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 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* placebo

** $p < 0,02$ párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* placebo

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa dosiahlo odpoveď 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba pokračujúca po 12. týždni nevedla 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 štúdií I a CD štúdií II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Uveitída u dospelých

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

V štúdií 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 štúdií 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 cieľovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výstup založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber – AC), hodnotení zákalov v sklovci (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, pokiaľ mali prístup k adalimumabu.

Klinická odpoveď

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

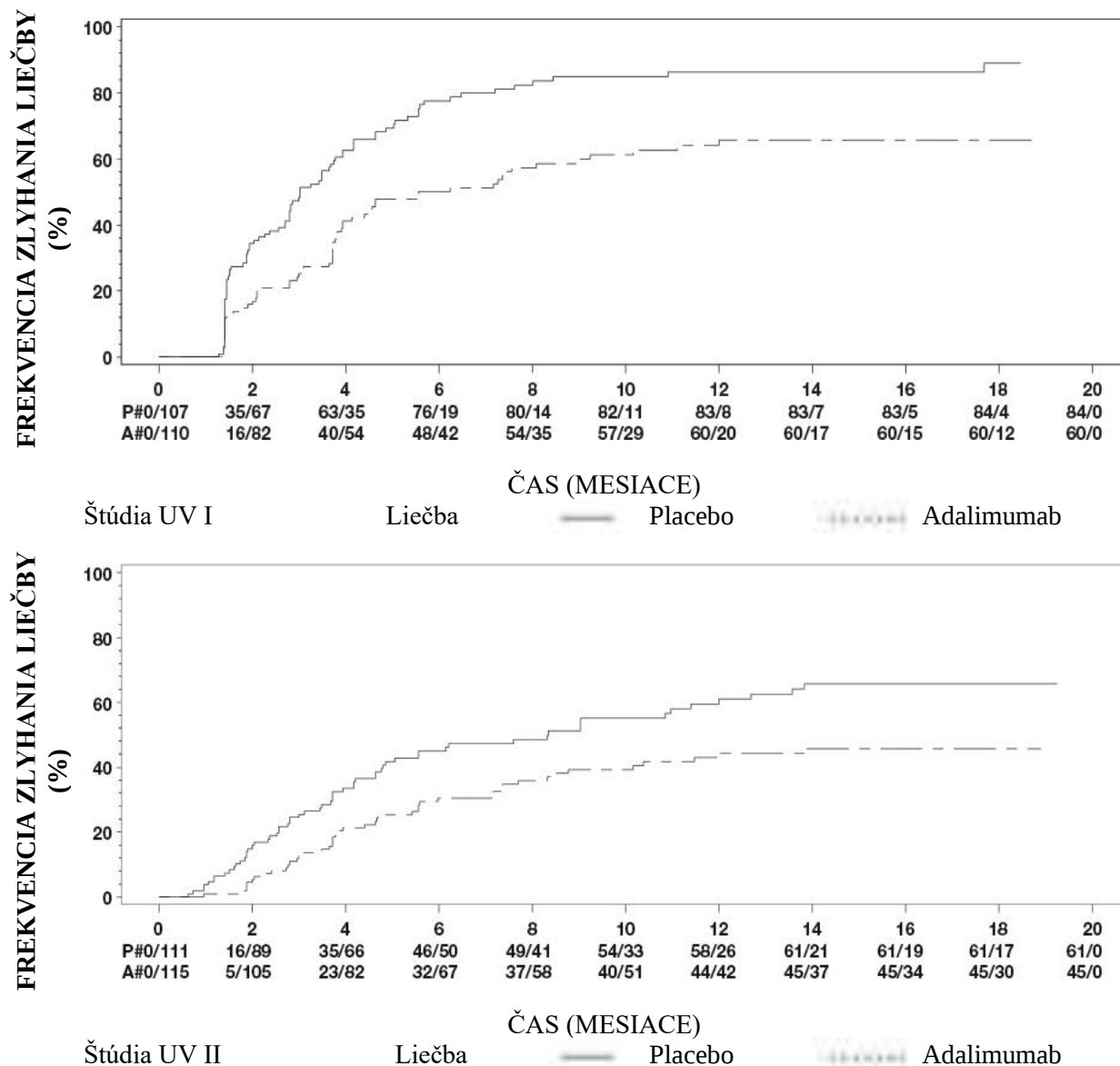
Tabuľka 16: Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	n	Zlyhanie n (%)	Priemerný čas do zlyhania (mesiace)	HR ^a	IS 95 % pre HR ^a	p hodnota ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií 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 štúdií UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Poznámka: Zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) či v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II) sa počítalo ako udalosť. Vyradenia zo skúšania z dôvodov iných ako kvôli zlyhaniu liečby boli zaznamenané v dobe ukončenia.

- HR adalimumab oproti placebo z regresie pomerov rizík s faktorom, ako je liečba.
- 2-stranná p hodnota z log-rank testu.
- NE = nehodnotiteľné. K udalosti došlo u menej ako polovice rizikových účastníkov.

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



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet v riziku); A# = adalimumab (počet udalostí/počet v riziku)

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každý dôvod zlyhania liečby. V štúdií UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostroty videnia, ale ostatné dôvody 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 $\leq 0,5+$, stupeň hodnotenia zákalov v sklovci $\leq 0,5+$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ 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 účastníkov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdiu, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejмый vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

Pretože analýzy imunogenity sú pre každý liek 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 adalimumabu 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 adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu 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 adalimumabu v štúdiu. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidových protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab 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 začiatku 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 adalimumab 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 hodnote, ≥ 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: Odpovede Ped ACR 30 v štúdiu JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáza				
OL LI 16 týždňov				
Odpoveď Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výstupy týkajúce sa účinnosti				
Dvojito zaslepené, 32 týždňov	Adalimumab /MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32. týždňa ^a (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 v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali 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 vytvorili u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumab a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab sa odporúča používať v kombinácii s MTX a v monoterapii iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrovej štúdiu 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 adalimumabu/m² plochy povrchu tela (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 účastníkov 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 účastníkov 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 odpoveď ACR 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 účastníkov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, 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 adalimumabu v dávke 24 mg/m² plochy povrchu tela (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 adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym cieľovým 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 adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych cieľových 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 adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment – PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy povrchu tela (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 adalimumab 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 adalimumabom 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 u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou po 16 týždňoch

	MTX ^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistý/minimálny ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
^a MTX = metotrexát ^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg oproti MTX ^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg oproti MTX		

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čistý alebo minimálny, boli vyradení z liečby na 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 účastníkov) a PGA čistý alebo minimálny 52,6 % (10 z 19 účastníkov).

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrovom, 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 pacientov 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 účastníkov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Účastníci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli účastníci randomizovaní v pomere 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 cieľový ukazovateľ v štúdií 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 štúdia CD PCDAI – klinická remisia a odpoveď			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň n = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň n = 95	p hodnota*
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038
* p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke			

Tabuľka 22: Pediatrická štúdia CD – vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistuly			
	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň n = 33	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň n = 38	p hodnota¹
Vysadenie kortikosteroidov			
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 fistuly³	n = 15	n = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke

² Imunosupresívnu liečbu možno prerušiť len v 26. týždni alebo neskôr na základe rozhodnutia skúšajúceho, ak účastník splní kritérium klinickej odpovede.

³ definované ako uzatvorenie všetkých fistúl počas 2 po sebe nasledujúcich návštev, ktoré boli na začiatku secernujúce

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 adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou 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 úvodnou dávkou metotrexátu.

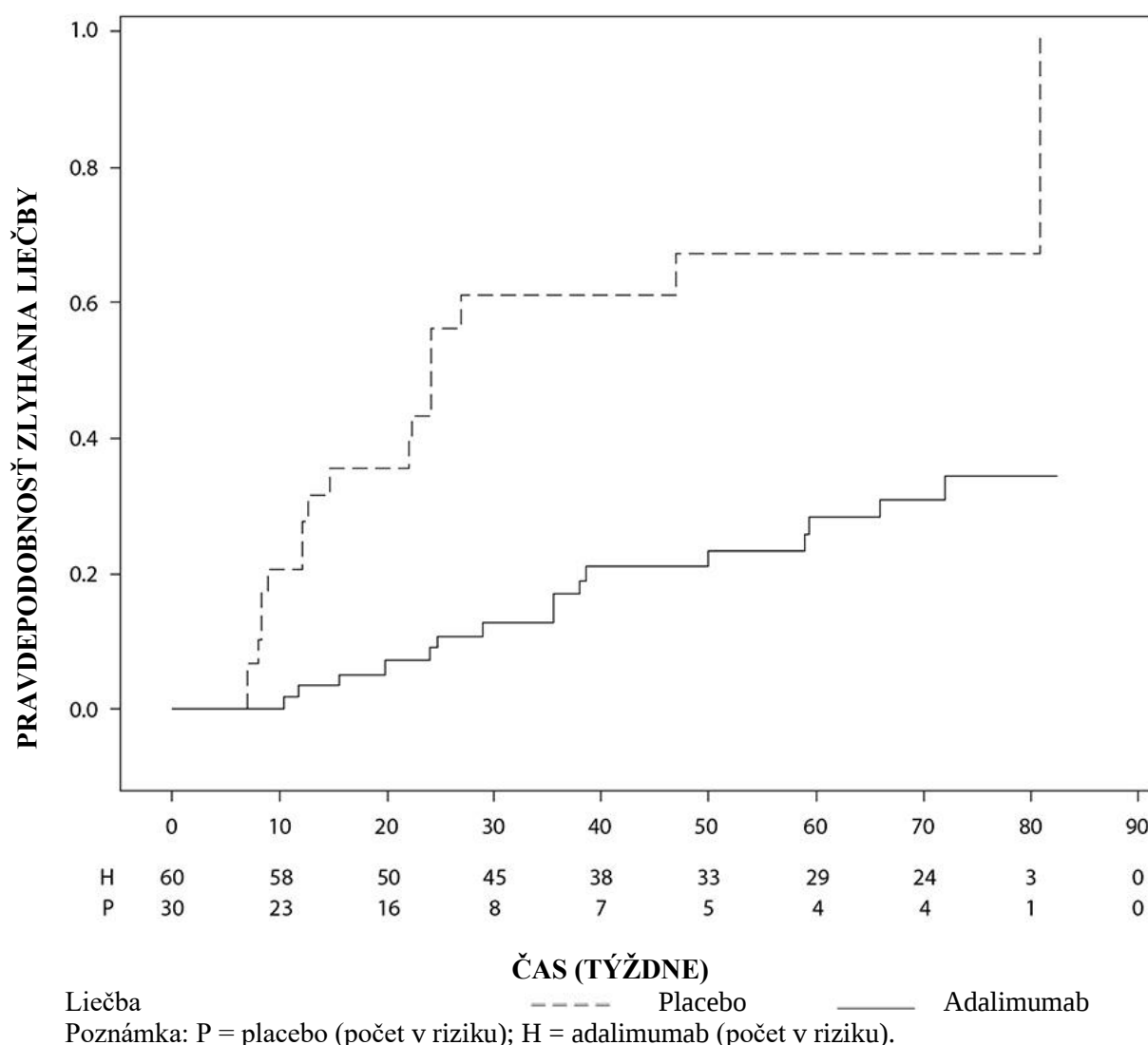
Primárnym cieľovým ukazovateľom bol „čas do zlyhania liečby“. Kritériami zlyhania liečby boli zhoršenie alebo trvalé nezlepšenie očného zápalu, čiastočné zlepšenie s rozvojom trvalých očných

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 log rank testu). 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 sumarizujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



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) $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 , boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (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 $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

V otvorenej fáze štúdie pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 mg alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od telesnej hmotnosti, pričom hranica bola hmotnosť 40 kg. V 4. týždni boli pacienti randomizovaní v pomere 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 ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ u pacientov $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie ($\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, raz týždenne).

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predikovala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou u pediatrických pacientov 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 v pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických skúšaní u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou PedACR 50. Zdanlivá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá vedie k polovičnej maximálnej pravdepodobnosti odpovede PedACR 50 (EC50), bola $3 \mu\text{g/ml}$ (95 % IS: 1 – 6 $\mu\text{g/ml}$).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA jasný alebo minimálny. Hodnoty PASI 75 aj PGA jasný alebo minimálny rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zdanlivou EC50 približne $4,5 \mu\text{g/ml}$ (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 intravenózných 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 (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

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

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

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

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

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdiu embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývinu, uskutočnenej na opiciach rodu Cynomolgus, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie vplyvu na fertilitu a štúdie postnatálnej toxicity s adalimumabom sa neuskutočnili, pretože neexistuje vhodný model pre protilátky s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na produkciu neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glutamát sodný
sorbitol (E420)
metionín
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka Hulio sa môže skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 8 týždňov. Naplnená injekčná striekačka sa musí chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužije v priebehu tohto 8 týždňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie s automatickým chráničom ihly. Injekčná striekačka je vyrobená z cykloolefínového polymérového plastu so zátkou (chlórbutylová guma) a ihly (nehrdzavejúca oceľ) s krytom ihly (butyl/diénový zmesný polymér a polypropylén).

Veľkosti balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 2 naplnené injekčné striekačky

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Írsko
D13 R20R

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1319/009

EU/1/18/1319/010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 38,2 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Priehľadný alebo jemne opalescenčný bezfarebný až svetlo hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

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

Artritída spojená s entezitídou

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Hulio je indikované 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 u dospievajúcich pacientov

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Uveitída u pediatrických pacientov

Hulio je indikované 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 Huliom má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Hulio indikované. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Huliom poradili s príslušným odborným lekárom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Huliom, sa má poskytnúť informačná karta pacienta.

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

Počas liečby Huliom sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1: Dávkovanie Hulia 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.

Použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu nie je relevantné.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2: Dávkovanie Hulia u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov. Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3: Dávkovanie Hulia 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 Huliom, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

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

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie adalimumabu u dospelých pacientov s HS.

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

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

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hulia 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).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4: Dávkovanie Hulia u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

- < 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.

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5: Dávka Hulia 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 Huliom 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 Hulia u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Hulio môže byť dostupné v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6: Dávkovanie Hulia 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 Huliom začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg pacientom < 30 kg alebo 80 mg pacientom ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Hulia u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať pomer prínosu a rizika pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab nebol študovaný v tejto populácii pacientov. Preto nemožno uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

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

Pre pacientov, ktorým sa má podať celá 40 mg dávka, je tiež dostupné 40 mg pero a 40 mg naplnená injekčná striekačka.

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 závažné až závažné zlyhávanie srdca (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 faktora nekrotizujúceho tumor (tumor necrosis factor, 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 adalimumabom. Vzhľadom na to, že eliminácia adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

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

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

Závažné infekcie

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

Ďalšie závažné 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 reaktívácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t.j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby Huliom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú 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 vykonať príslušné skriningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej karty 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 Huliom 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 Huliom začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

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

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

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

Iné oportúnné infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, celkový pocit choroby, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Hulia sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby adalimumabom 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 adalimumabom, 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 Hulia a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým nástupom alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia adalimumabu 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 Huliom. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Huliom a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo preukázané zníženie hypersenzitivity oneskoreného typu, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií 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 skúšaníach po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov, liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým

ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov sa nedá vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených antagonistami TNF po uvedení liekov na trh (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 po uvedení lieku na trh zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Huliom 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 adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

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

V overovacom 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 krku, 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 chronickou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný vznik dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s národnými požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

Po použití antagonistov TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce udalosti na úrovni hematologického systému vrátane klinicky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopenia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci Hulo musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvné dyskrázie (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými poruchami sa má zvážiť ukončenie liečby adalimumabom.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých účastníkov

s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby pediatrickí pacienti absolvovali pokiaľ je to možné všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími odporúčaniami ešte pred začatím liečby adalimumabom.

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

Kongestívne zlyhávanie srdca

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie úmrtnosti na zlyhanie srdca. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca. U pacientov s miernym zlyhávaním srdca (trieda I/II podľa NYHA) sa má adalimumab použiť s opatnosťou. Adalimumab je kontraindikovaný pri stredne závažnom alebo závažnom zlyhávaní srdca (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho zlyhávania srdca, sa musí liečba Huliom prerušiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF

V klinických skúšaní sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej liečbe 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 DMARD (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií (pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú použiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia Hulia a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kombinácia Hulia a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

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 Hulia.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) do konca gravidity prospektívne sledovaných tehotenstiev vedúcich k pôrodu živých detí u žien liečených adalimumabom, z ktorých viac ako 1 500 bolo liečených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšené riziko vrodených malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným pôrodom živého dieťaťa so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych cieľových 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 limitáciami štúdie vrátane malej veľkosti súboru pacientok a nerandomizovaného dizajnu štúdie.

V štúdií vývinovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o postnatálnej toxicite adalimumabu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v gravidite, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α 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 pôsobeniu 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 koncentrácie matky. Po perorálnom podaní proteínov imunoglobulínu G prebieha ich proteolýza v črevách a ich biologická dostupnosť je nízka. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v pivotných kontrolovaných a otvorených skúšaniach počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto skúšania 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 (AS) a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, psoriázou, *hidradenitis suppurativa* a uveitídou. Pivotné kontrolované skúšania zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo aktívny komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

Pre adalimumab boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a rakovine.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)).

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

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce príhody u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a skúsenostiach po uvedení lieku na trh a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (nedajú sa 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“ (TOS) je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	infekcie dýchacích ciest (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a vírusovej pneumónie spôsobenej herpesvírusom)
	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 v ústnej dutine (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy), mykotické infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej <i>Mycobacterium avium complex</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)*	Časté	rakovina kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	lymfóm **, novotvary solídnych orgánov (vrátane zhubného nádoru prsníka, novotvarov v pľúcach a štítnej žľaze), melanóm **
	Zriedkavé	leukémia ¹⁾
	Neznáme	hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , karcinóm Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) ¹⁾ , Kaposiho sarkóm

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
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 sezónnych alergií)
	Menej časté	sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšenie hladiny lipidov
	Časté	hypokaliémia, zvýšená hladina kyseliny močovej, hladina sodíka v krvi mimo normy, hypokalciémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	zmeny nálad (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	parestézie (vrátane hypestézie), migréna, útlak nervových koreňov
	Menej časté	mozgovo-cievna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	skleróza multiplex, demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, konjunktivitída, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	strata sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt myokardu ¹⁾ , arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca
	Zriedkavé	zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia, návaly tepla, hematóm
	Menej časté	aneuryzma aorty, cievna artérová oklúzia, tromboflebitída,
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna choroba pľúc, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálna efúzia ¹⁾
	Zriedkavé	pľúcna fibróza ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
	Časté	hemorágia v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, sicca syndróm
	Menej časté	pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	perforácia čreva ¹⁾
Poruchy pečene a žlčových ciest*	Veľmi časté	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	cholecystitída a cholelitiáza, steatóza pečene, zvýšená hladina bilirubínu
	Zriedkavé	hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	zlyhanie pečene ¹⁾
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky)
	Časté	zhoršenie alebo nový nástup psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhydróza, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Menej časté	nočné potenie, zjazvenie
	Zriedkavé	multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánna vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť
	Časté	svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatinínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	syndróm podobný lupusu ¹⁾
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek, hematúria
	Menej časté	noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu injekcie)
	Časté	bolesť na hrudníku, edém, pyrexia ¹⁾
	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	nárast hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

¹⁾ vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

V pivotných kontrolovaných skúšaniach sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na patientsky rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na patientsky rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltanu, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

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

V kontrolovaných a otvorených skúšaniach s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárných a mimoplúcnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo mimoplúcna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže ísť o opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

Počas kontrolovaných častí pivotných skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity, iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože, zistili s frekvenciou (95 % interval

spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 patientskych rokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 patientskych rokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiacov a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiacov). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového typu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 patientskych rokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 patientskych rokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 patientskych rokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 patientskych rokov medzi kontrolnými pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 patientskych rokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 patientskych rokov medzi kontrolnými pacientmi.

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

V sledovaní po uvedení lieku na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, bola spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový typ rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 patientskych rokov liečby. Spontánne hlásená frekvencia nemelanómového typu rakoviny kože bola približne 0,2 a pre lymfóm približne 0,3 na 1 000 patientskych rokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-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 titry antinukleárných protilátok, zistili pozitívne titry v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žľazových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN sa nevyskytlo v štúdií fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov došlo k zvýšeniu ALT

$\geq 3 \times \text{ULN}$ u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V štúdií fázy 3 s adalimumab 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, došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$.

V kontrolovaných klinických skúšaní s adalimumabom (počiatočné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni, následne 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom) u pacientov s hidradenitis suppurativa s trvaním kontrolného obdobia v rozmedzí 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % kontrolných pacientov.

V kontrolovaných klinických skúšaní s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V kontrolovanom skúšaní adalimumabu 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, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 30) nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,1 % (1/93) pacientov.

V klinických skúšaní naprieč všetkými indikáciami boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení lieku 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 azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

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](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní 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 alfa faktora (TNF-alfa). ATC kód: L04AB04

Hulio je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

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

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 IC_{50} 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelí pacienti s reumatoidnou artritídou

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u viac ako 3 000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

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

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

V RA štúdií 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 štúdií boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/metotrexátu (MTX) každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

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

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

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

Odpoveď ACR

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

Tabuľka 8: Odpoveď ACR v placebom kontrolovaných skúšaniach (percento pacientov)

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

^a RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

^{**} p < 0,01, adalimumab *oproti* 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 štúdiu III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

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

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

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

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

Tabuľka 9: Odpoveď ACR v RA štúdií V (percento pacientov)

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

^a p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

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

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

Rádiografická odpoveď

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

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

Tabuľka 10: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdiu III

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

^a metotrexát^b 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom^c na základe analýzy poradia^d zúženie kĺbovej štrbiny (Joint space narrowing – JSN)

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

Tabuľka 11: Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdiu V

	MTX n = 257 (95 % interval spôľahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spôľahlivosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval spôľahlivosti)	p hodnota ^a	p hodnota ^b	p hodnota ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre 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 p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

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

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

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parameter bol v RA štúdiu III primárnym cieľovým ukazovateľom v 52. týždni. Pre všetky dávky/schémy podávania

adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdiu III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesných komponentov (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 účastníkov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdiu III a ktorá pokračovala 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 štúdiu V zlepšenie indexu obmedzenia HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF-36 preukázalo väčšie zlepšenie ($p < 0,001$) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v 52. týždni a zostalo väčšie až do 104. týždňa. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú predĺženú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

Ložisková psoriáza u dospelých

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

V štúdiu I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli pôvodne randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdiu II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď $\geq$ 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 štúdie fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvorenej rozšírenej štúdie s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

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

Tabuľka 12: Štúdia Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	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 dosahujúcich odpoveď PASI75 sa vypočítalo ako stredný priemer hodnôt.

^b $p < 0,001$, adalimumab *oproti* placebo

Tabuľka 13: Štúdia Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimálny	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab *oproti* placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab *oproti* metotrexátu

^c $p < 0,01$ adalimumab *oproti* placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab *oproti* metotrexátu

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, $p < 0,001$ (skóre PASI po 33. týždni a v 52. týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede $< \text{PASI } 50$ v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s 33. týždňom). 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 dosiahlo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom 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 vylúčeni zo štúdie 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 %.

Celkom 347 na liečbu stabilne odpovedajúcich pacientov se zúčastnilo otvorenej fázy štúdie, v ktorej bol adalimumab vysadený a opäť nasadený. V období vysadenia 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 lieku. 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 lieku 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 vysadeným liekom). 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 štúdiu I boli tiež významné.

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

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

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti štúdie Ps IV v týždňoch 16, 26 a 52

Cieľový ukazovateľ	16. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		26. týždeň Placebom kontrolovaná štúdia		52. týždeň Otvorená fáza liečby
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimálny a $\geq$ 2-stupňové zlepšenie (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom nechtovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$ adalimumab *oproti* placebo

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

Hidradenitis suppurativa u dospelých

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

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

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

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

Klinická odpoveď

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

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

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

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg každý týždeň	Placebo	Adalimumab 40 mg každý týždeň
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 kože ^b	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, adalimumab *oproti* placebo

^a zo všetkých randomizovaných pacientov

^b u pacientov s východiskovým hodnotením bolesti kože spojennej s HS ≥ 3 na základe číselne hodnotiacej stupnice 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = tak silná bolesť kože, akú si len dokážete predstaviť

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

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

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

Tabuľka 16: Podiel pacientov dosahujúcich HiSCR^b v týždňoch 24 a 36 po preradení liečby z adalimumabu každý týždeň v 12. týždni

	Placebo (ukončenie liečby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 70	Adalimumab 40 mg každý týždeň 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 s aspoň čiastočnou odpoveďou na adalimumab 40 mg týždenne po 12 týždňoch liečby

^b Pacienti spĺňajúci protokolom špecifikované kritériá pre stratu odpovede alebo žiadne zlepšenie museli byť vylúčení zo štúdií a počítali sa ako non-respondéri.

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

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

Crohnova choroba u dospelých

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

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu 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 štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebom. 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 štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 17.

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

	Štúdia CD I: Pacienti bez predchádzajúcej liečby infliximabom			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR 100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky p hodnoty slúžia na párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* 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 štúdiu III dosiahlo 58 % (499/854) pacientov v 4. týždni klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z pacientov s klinickou odpoveďou na liečbu v 4. týždni bolo 48 % už predtým vystavených antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 18. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistom TNF.

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

Tabuľka 18: Udržanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	40 mg adalimumabu každý druhý týždeň	40 mg adalimumabu každý týždeň
26. týždeň	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR 100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní ^a	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 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* placebo

** $p < 0,02$ párové porovnanie hodnôt pre adalimumab *oproti* placebo

^a u tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku

Z pacientov, ktorí boli v 4. týždni bez odpovede, do 12. týždňa dosiahlo odpoveď 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do 12. týždňa. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, nevedla 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 štúdií I a CD štúdií II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Uveitída u dospelých

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

V štúdií 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 štúdií 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 cieľovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výstup založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (anterior chamber – AC), hodnotení zákalov v sklovci (vitreous haze – VH) a najlepšej korigovanej ostroty 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, pokiaľ mali prístup k adalimumabu.

Klinická odpoveď

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

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

Analýza Liečba	n	Zlyhanie n (%)	Priemerný čas do zlyhania (mesiace)	HR ^a	95 % IS pre HR ^a	p hodnota ^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)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

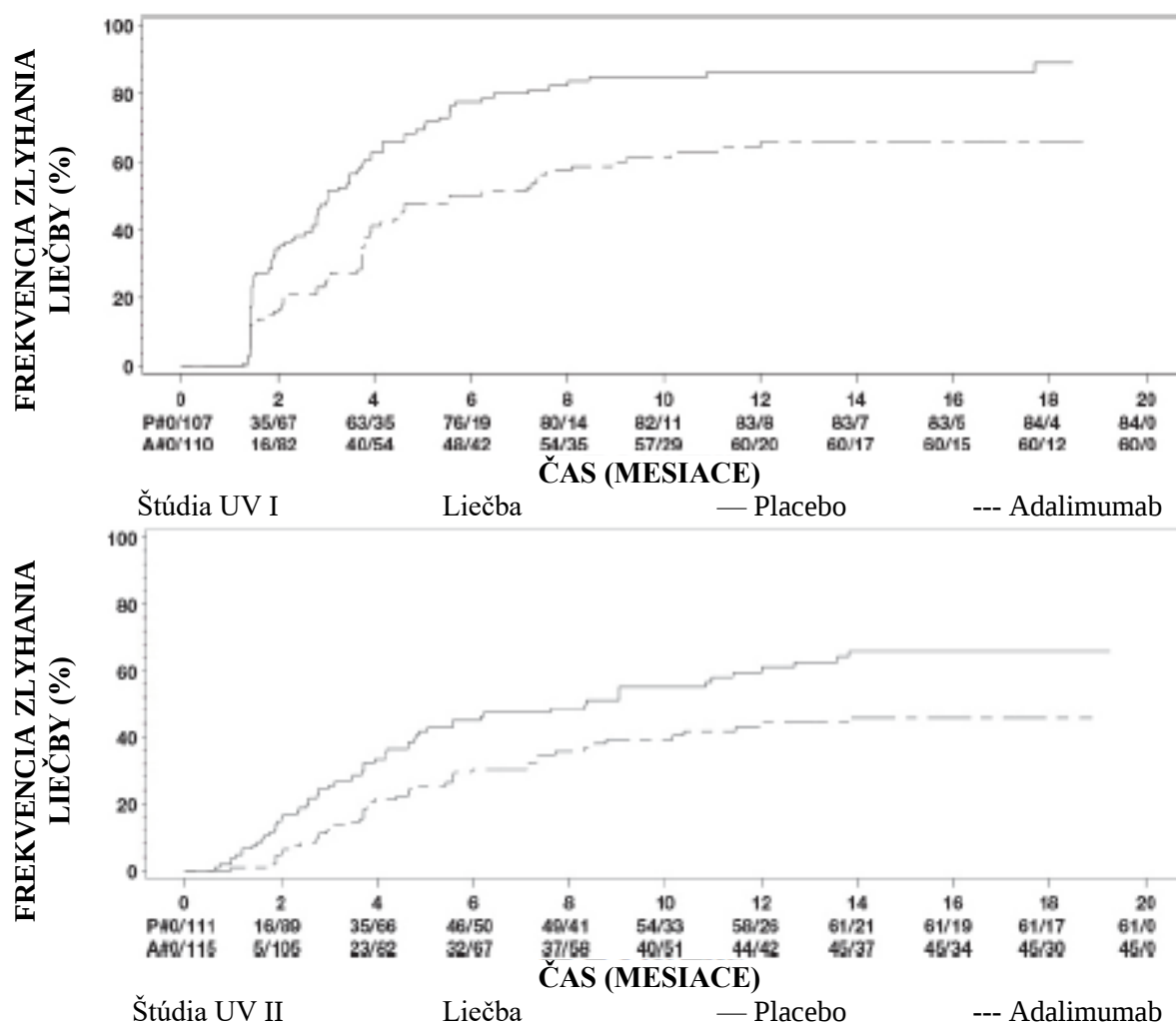
Poznámka: Zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) či v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II) sa počítalo ako udalosť. Vyradenia zo skúšania z dôvodov iných ako kvôli zlyhaniu liečby boli zaznamenané v dobe ukončenia.

^a HR adalimumab oproti placebo z regresie pomerov rizík s faktorom, ako je liečba.

^b 2-stranná p hodnota z log-rank testu.

^c NE = nehodnotiteľné. K udalosti došlo u menej ako polovice rizikových účastníkov.

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



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet v riziku); A# = adalimumab (počet udalostí/počet v riziku)

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každý dôvod zlyhania liečby. V štúdií UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné dôvody 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 k diabetickej retinopatii 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 $\leq 0,5 +$, stupeň hodnotenia zákalov v sklovci $\leq 0,5 +$) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ 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 účastníkov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu 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 adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (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 adalimumabu v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab v dávke 24 mg/m² až do maxima 40 mg každý druhý týždeň počas 16 týždňov. V tabuľke 20 je rozdelenie pacientov podľa veku a minimálnej, strednej a maximálnej dávky, ktorú dostávali vo fáze OL LI.

Tabuľka 20: Rozdelenie pacientov podľa veku a dávky adalimumabu, ktorú dostávali vo fáze OL LI

Veková skupina	Počet pacientov na začiatku 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 adalimumab 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 ≥ 30 % oproti vstupnej hodnote, ≥ 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 21: Odpovede Ped ACR 30 v štúdiu JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáza				
OL LI (16 týždňov)				
Odpoveď Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výstupy týkajúce sa účinnosti				
Dvojito zaslepené (32 týždňov)	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanutie ochorenia na konci 32 týždňov ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a Odpovede Ped ACR 30/50/70 v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celej štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR 30/50/70/90 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 vytvorili u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab sa odporúča používať v kombinácii s MTX a v monoterapii iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrovej štúdiu 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 adalimumabu/m² plochy povrchu tela (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 účastníkov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo NSAID.

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď Ped ACR 30 93,5 %, resp. 90,0 %. Pomer účastníkov s Ped ACR 50/70/90 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 ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická odpoveď ACR 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 účastníkov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² plochy povrchu tela (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 adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym cieľovým 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 adalimumabom v porovnaní s –11,6 % (medián percentuálnej zmeny –50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych cieľových ukazovateľov, ako je počet miest entezipídy, počet bolestivých kĺbov (tender joint count – TJC), počet opuchnutých kĺbov (swollen joint count – SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdiu zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami celkového hodnotenia lekárom (PGA) ≥ 4 alebo postihnutím > 20 % plochy povrchu tela (BSA) alebo postihnutím > 10 % BSA s veľmi hrubými léziami, alebo indexom plochy a závažnosti psoriázy (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 adalimumab 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 týždni 16 malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 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 22: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou po 16 týždňoch

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Čistý/minimálny ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexát

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *oproti* MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *oproti* MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čistý alebo minimálny, boli vyradení z liečby na dobu najviac 36 týždňov a boli sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň 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 účastníkov) a PGA čistý alebo minimálny 52,6 % (10 z 19 účastníkov).

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

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov

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

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrovom, 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 pacientov 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 účastníkov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Účastníci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli účastníci randomizovaní v pomere 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 23.

Tabuľka 23: 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 cieľový ukazovateľ v štúdiu 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 24. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 25.

Tabuľka 24: Pediatrická štúdia CD PCDAI – klinická remisia a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň n = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň n = 95	p hodnota*
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň n = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň n = 95	p hodnota*
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke

Tabuľka 25: Pediatrická štúdia CD – vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistuly

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	p hodnota ¹
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 fistuly³	n = 15	n = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke

² Imunosupresívnu liečbu možno prerušiť len v 26. týždni alebo neskôr na základe rozhodnutia skúšajúceho, ak účastník splní kritérium klinickej odpovede.

³ definované ako uzatvorenie všetkých fistúl počas 2 po sebe nasledujúcich návštev, ktoré boli na začiatku secernujúce

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 štúdií. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdiu a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálne vyhodnotenou endoskopiou), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú terapiu alebo ju netolerovali. U približne 16 % pacientov v 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 adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve

skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS ≥ 2 body a $\geq 30\%$ v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu skúšania bolo 12 dodatočných pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa PMS, randomizovaných na používanie placebo, 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 adalimumab je uvedená v tabuľke 26.

Tabuľka 26: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	Adalimumab^{b, c} Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N=47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^c Nezahrňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami 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 $\geq 30\%$ v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice podľa FMS (definované ako endoskopické Mayo skóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov v remisii v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumab dvojito zaslepeným spôsobom v udržiavacích dávkach maximálne 40 mg každý druhý týždeň (0,6 mg/kg) a maximálne 40 mg každý týždeň (0,6 mg/kg) (tabuľka 27).

Tabuľka 27: Výsledky účinnosti v 52. týždni

	Adalimumab^a Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	Adalimumab^b 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. týždni ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej 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 $\geq$ 20 bodov v porovnaní s počiatočným stavom) a klinickú remisiu podľa PUCAI (definovanú ako PUCAI < 10) v 8. a 52. týždni (tabuľka 28).

Tabuľka 28: Výsledky sledovaných cieľových parametrov podľa indexu PUCAI

	8. týždeň	
	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N=30	Adalimumab^{b,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	
	Adalimumab^d Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N=31	Adalimumab^e 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 Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni		

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

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

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

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

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

Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové 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 adalimumabom, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom 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

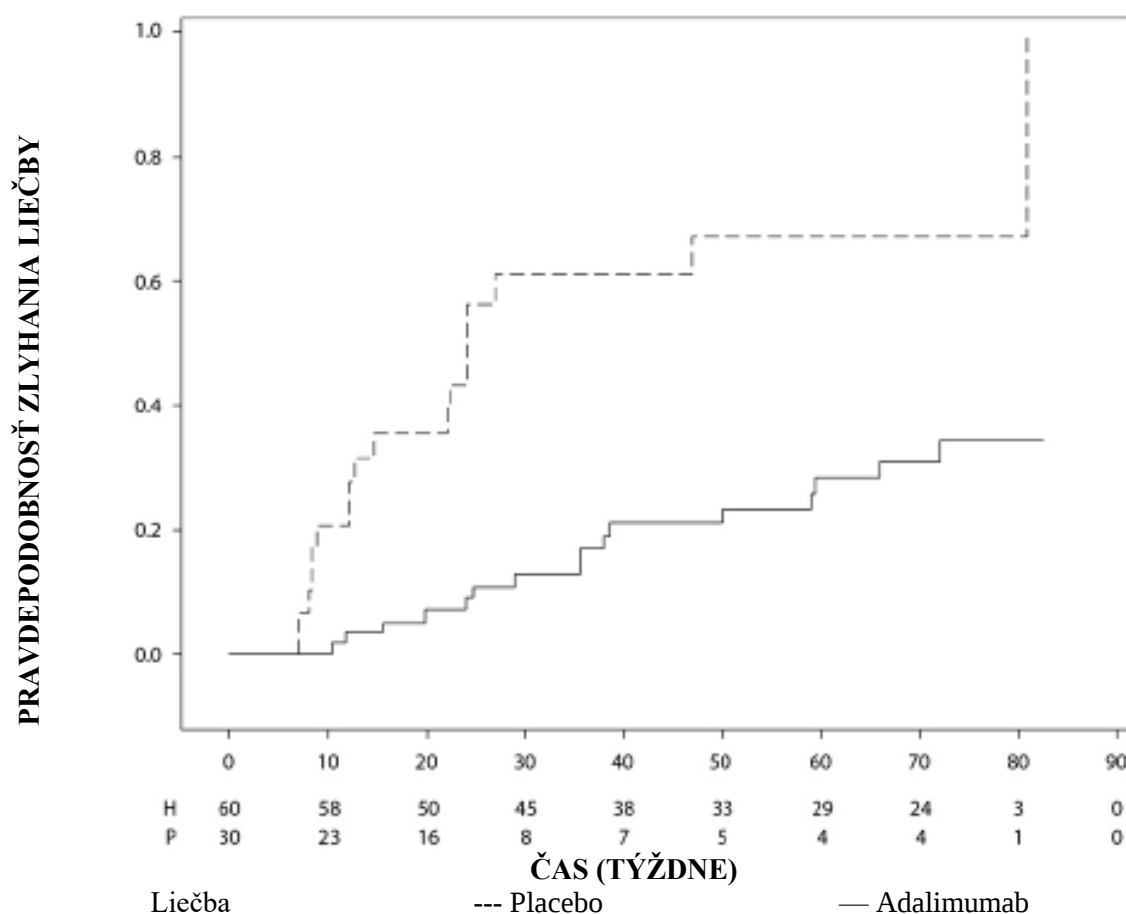
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriornou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti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

Primárnym cieľovým 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 log rank testu). 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 sumarizujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podávaní dávky 24 mg/m² (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA), ktorí mali 4 až 17 rokov, bola 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 podávaný 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 24 ± 8,8 mg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a 6,6 ± 11,8 µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 4,3. týždni).

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

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

V otvorenej fáze štúdie pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 mg alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od telesnej hmotnosti, pričom hranica bola hmotnosť 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní v pomere 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 ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u pacientov ≥ 40 kg (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie ($\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ μ g/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 (every other week – eow) na raz týždenne, boli v 52. týždni priemerné ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, raz týždenne).

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predikovala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou u pediatrických pacientov 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 v pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických skúšaní u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou Ped ACR 50. Zdanlivá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá vedie k polovičnej maximálnej pravdepodobnosti odpovede Ped ACR 50 (EC50), bola 3 μ g/ml (95 % IS: 1 – 6 μ g/ml).

Vzťahy expozícia – odpoveď medzi koncentráciou adalimumabu a účinnosťou u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou boli stanovené pre PASI 75 resp. PGA čistý alebo minimálny. Hodnoty PASI 75 aj PGA čistý alebo minimálny rástli so zvyšujúcimi sa koncentraciami adalimumabu s podobnou zdanlivou EC50 približne 4,5 μ g/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 intravenózných 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 (V_{ss}) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

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

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave 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 adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 12 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 36. do 8. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 10 do 40 µg/ml.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v 2. týždni dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

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 $5,01 \pm 3,28$ µg/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná ($\pm$ SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave $15,7 \pm 5,60$ 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.

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdií embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývinu, uskutočnenej na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie vplyvu na fertilitu a štúdie postnatálnej toxicity s adalimumabom sa neuskutočnili, pretože neexistuje vhodný model pre protilátky s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na produkciu neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glutamát sodný
sorbitol (E420)
metionín
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí 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

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hulio 40 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke na jednorazové použitie (sklo typu I) s gumovou zátkou (fluórpolyimérová laminovaná butylová guma), hliníkovými okrajmi a vyklápacím krytom.

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

Viacnásobné balenie obsahujúce 2 (2 balenia po 1) injekčné liekovky.

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 REGISTRÁCI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate

Dublin 13
DUBLIN
Írsko
D13 R20R

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero obsahuje 38,2 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Priehľadný alebo jemne opalescenčný bezfarebný až svetlo hnedožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Hulio je indikovaný v kombinácii s metotrexátom na:

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

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

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

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída

Hulio je v kombinácii s metotrexátom indikované na liečbu aktívnej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď na jedno alebo viac ochorení modifikujúcich antireumatik (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD).

Hulio sa môže podávať ako monoterapia v prípade intolerancie metotrexátu alebo ak je pokračovanie v liečbe metotrexátom nevhodné (účinnosť monoterapie, pozri časť 5.1). Adalimumab sa neskúmal u pacientov mladších ako 2 roky.

Artritída spojená s entezitídou

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

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

Hulio je indikované na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu.

Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Hulio je indikované 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 alebo ich netolerujú.

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Hulio je indikované 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)

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

Crohnova choroba

Hulio je indikované 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

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

Ulcerózna kolitída

Hulio je indikované 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

Hulio je indikované 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

Hulio je indikované 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

Hulio je indikované 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 Huliom má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je Hulio indikované. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby Huliom poradili s príslušným odborným lekárom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení Huliom, sa má poskytnúť informačná karta pacienta.

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

Počas liečby Huliom sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

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

Počas liečby Huliom sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík 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 Hulio 40 mg každý druhý týždeň, môže byť prospešné zvýšenie dávky na 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby.

Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Prerušenie liečby

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

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

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

Odporúčaná dávka Hulia 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 v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

Psoriáza

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

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

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na Hulio 40 mg každý druhý týždeň prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň. Výhody 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 dávky (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď s dávkovaním 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň, dávky môžu byť následne znížené na 40 mg každý druhý týždeň.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Hidradenitis suppurativa

Odporúčaný dávkovací režim Hulia 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) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň (podávaná ako dve 40 mg

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

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

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

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Hulia u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný 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 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorom nasleduje 80 mg v 2. týždni (dávka podaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu Huliom a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, Hulio 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 Hulia 40 mg každý druhý týždeň, môžu mať prínos zo zvýšenia dávky na 40 mg Hulia 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. Ak pacient v tomto období neodpovedá na liečbu, má sa pokračovanie v liečbe starostlivo zvážiť.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída

Odporúčaný úvodný dávkovací režim Hulia u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (podaných 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 (podaných ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou.

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

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída

Odporúčané dávkovanie Hulia 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 samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu Huliom 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 Huliom.

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Zvláštne skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída vo veku od 2 rokov

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

Tabuľka 1: Dávkovanie Hulia 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.

Použitie adalimumabu u pacientov mladších ako 2 roky pre túto indikáciu nie je relevantné.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Artritída spojená s entezitídou

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

Tabuľka 2: Dávkovanie Hulia u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou

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

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

Hudio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u pediatrickej populácie pre indikácie ankylozujúcej spondylitídy a psoriatickej artritídy.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 3: Dávkovanie Hulia 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 Huliom, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

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

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

Hudio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

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

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

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

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

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

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie Hulia 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).

V tejto indikácii nie je relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov.

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 4: Dávkovanie Hulia u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou

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

Pacienti s nedostatočnou odpoveďou môžu mať úžitok zo zvýšenia dávky:

- < 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.

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

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

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

Tabuľka 5: Dávka Hulia 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 Huliom 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 Hulia u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

Hulio môže byť dostupné v rôznych silách a/alebo formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Uveitída u pediatrických pacientov

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

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

Tabuľka 6: Dávkovanie Hulia 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 Huliom začína, je možné podať úvodnú dávku 40 mg pacientom < 30 kg alebo 80 mg pacientom ≥ 30 kg jeden týždeň pred začiatkom udržiavacej liečby. Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití úvodnej dávky Hulia u detí < 6 rokov (pozri časť 5.2).

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

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať pomer prínosu a rizika pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

Hulio môže byť k dispozícii aj v iných silách a/alebo liekových formách v závislosti od individuálnych liečebných potrieb.

Spôsob podávania

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

Pre pacientov, ktorým sa má podať menšia ako celá 40 mg dávka, je k dispozícii 40 mg injekčná liekovka na pediatrické použitie.

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 závažné až závažné zlyhávanie srdca (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 faktora nekrotizujúceho tumor (tumor necrosis factor, 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 adalimumabom. Vzhľadom na to, že eliminácia adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

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

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

Závažné infekcie

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

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

Tuberkulóza

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

Pred začatím liečby Huliom musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú 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 vykonať príslušné skriningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej karty 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 Huliom 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 Huliom začať vhodná antituberkulózná preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

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

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

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

Iné oportúnne infekcie

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

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, celkový pocit choroby, chudnutie, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie Hulia sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

Reaktivácia hepatitídy B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby adalimumabom 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 Huliom, 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 Hulia a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým nástupom alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia adalimumabu 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 Huliom. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby Huliom a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

Alergické reakcie

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

Imunosupresia

V štúdiu u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo preukázané zníženie hypersenzitivity oneskoreného typu, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T-, B-, NK-buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií 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 skúšaníach po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady leukémie u pacientov, liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov sa nedá vylúčiť riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF.

Malignity, vrátane fatálnych, boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených antagonistami TNF po uvedení lieku na trh (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 po uvedení lieku na trh zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom a adalimumabom. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených Huliom nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

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

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

V overovacom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a krku, 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 chronickou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou), u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný vznik dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s národným požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

Hematologické reakcie

Po použití antagonistov TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce udalosti na úrovni hematologického systému vrátane klinicky signifikantnej cytopénie (napr. trombocytopénia, leukopénia). Všetci pacienti používajúci adalimumab musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvné dyskrázie (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými poruchami sa má zvážiť ukončenie liečby Huliom.

Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých účastníkov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby pediatrickí pacienti absolvovali pokiaľ je to možné všetky očkovania v súlade so súčasnými očkovacími odporúčaniami ešte pred začatím liečby adalimumabom.

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

Kongestívne zlyhávanie srdca

V klinickom skúšaní s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho zlyhávania srdca a zvýšenie úmrtnosti na zlyhanie srdca. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené aj prípady zhoršenia kongestívneho zlyhávania srdca. U pacientov s miernym zlyhávaním srdca (trieda I/II podľa NYHA) sa má adalimumab použiť s opatrnosťou. Adalimumab je kontraindikovaný pri stredne závažnom alebo závažnom zlyhávaní srdca (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové, alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho zlyhávania srdca, sa musí liečba Huliom prerušiť.

Autoimunitné procesy

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

Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF

V klinických skúšaniach sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej liečbe 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 DMARD (napr. anakinra a abatacept) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane vážnych infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií (pozri časť 4.5).

Chirurgické zákroky

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

Obštrukcia tenkého čreva

Zlyhanie odpovede pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI) nesmú použiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Kombinácia adalimumabu a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Kombinácia adalimumabu a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4).

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 Hulia.

Gravidita

Veľké množstvo (približne 2 100) do konca gravidity prospektívne sledovaných tehotenstiev vedúcich k pôrodu živých detí u žien liečených adalimumabom, z ktorých viac ako 1 500 bolo liečených počas prvého trimestra, nepoukazuje na zvýšené riziko vrodených malformácií u novorodencov.

Do prospektívneho kohortového registra bolo zaradených 257 žien s reumatoidnou artritídou (RA) alebo Crohnovou chorobou (CD) liečených adalimumabom aspoň počas prvého trimestra a 120 žien s RA alebo CD neliečených adalimumabom. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola prevalencia závažných vrodených chýb. Miera gravidít, ktoré sa skončili najmenej jedným pôrodom živého dieťaťa so závažnou vrodenou chybou, bola 6/69 (8,7 %) u žien liečených adalimumabom s RA a 5/74 (6,8 %) u neliečených žien s RA (neupravený OR 1,31, 95 % CI 0,38 – 4,52) 16/152 (10,5 %) u žien liečených adalimumabom s CD a 3/32 (9,4 %) u neliečených žien s CD (neupravený OR 1,14, 95 % CI 0,31 – 4,16). Upravený OR (vzhľadom na východiskové rozdiely) bol 1,10 (95 % CI 0,45 – 2,73) u pacientov s RA a CD spolu. Medzi ženami liečenými a neliečenými adalimumabom neboli žiadne výrazné rozdiely v sekundárnych cieľových 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 limitáciami štúdie vrátane malej veľkosti súboru pacientok a nerandomizovaného dizajnu štúdie.

V štúdií vývinovej toxicity, uskutočnených na opiciach, neboli zistené náznaky toxicity u matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o postnatálnej toxicite adalimumabu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v gravidite, môže vzhľadom na inhibíciu TNF α 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 pôsobeniu 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 koncentrácie matky. Po perorálnom podaní proteínov imunoglobulínu G prebieha proteolýza v črevách a ich biologická dostupnosť je nízka. Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. Z toho vyplýva, že adalimumab sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Adalimumab sa študoval u 9 506 pacientov v pivotných kontrolovaných a otvorených skúšaniach počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto skúšania 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 (AS) a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa a uveitídou. Pivotné kontrolované skúšania zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo aktívny komparátor počas kontrolovanej fázy.

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

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

Pre adalimumab boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. adalimumab, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a rakovine.

Pri použití adalimumabu boli tiež hlásené fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL)).

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

Pediatrická populácia

Vo všeobecnosti boli nežiaduce príhody u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré boli pozorované u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických štúdií a skúsenostiach po uvedení lieku na trh a je zoradený podľa tried orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 7 nižšie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (nedajú sa 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“ (TOS) je vyznačená hviezdička (*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

Tabuľka 7: Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy*	Veľmi časté	infekcie dýchacích ciest (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a vírusovej pneumónie spôsobenej herpesvírusom)
	Časté	systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky), črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy), infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fascitídy a herpesu zoster), infekcie ucha, infekcie v ústnej dutine (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov), infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie), infekcie močových ciest (vrátane pyelonefritídy), mykotické infekcie, infekcie kĺbov
	Menej časté	neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy), oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a infekcie vyvolanej <i>Mycobacterium avium complex</i>), bakteriálne infekcie, infekcie oka, divertikulitída ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)*	Časté	rakovina kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu), benígne novotvary
	Menej časté	lymfóm **, novotvary solídnych orgánov (vrátane zhubného nádoru prsníka, novotvarov v pľúcach a štítnej žľaze), melanóm **
	Zriedkavé	leukémia ¹⁾
	Neznáme	hepatosplenický T-bunkový lymfóm ¹⁾ , karcinóm 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 sezónnych alergií)
	Menej časté	sarkoidóza ¹⁾ , vaskulitída
	Zriedkavé	anafylaxia ¹⁾
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	zvýšená hladina lipidov
	Časté	hypokaliémia, zvýšená hladina kyseliny močovej, hladina sodíka v krvi mimo normy, hypokalcémia, hyperglykémia, hypofosfatémia, dehydratácia
Psychické poruchy	Časté	zmeny nálad (vrátane depresie), úzkosť, nespavosť

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému*	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Časté	parestézie (vrátane hypestézie), migréna, útlak nervových koreňov
	Menej časté	mozgovo-cievna príhoda ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Zriedkavé	skleróza multiplex demyelinizačné poruchy (napr. optická neuritída, Guillain-Barrého syndróm) ¹⁾
Poruchy oka	Časté	poruchy videnia, konjunktivitída, blefaritída, opuch oka
	Menej časté	diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo
	Menej časté	strata sluchu, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*	Časté	tachykardia
	Menej časté	infarkt myokardu ¹⁾ , arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca
	Zriedkavé	zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	hypertenzia, návaly tepla, hematóm
	Menej časté	aneuryzma aorty, cievna artérová oklúzia, tromboflebitída,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*	Časté	astma, dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	pľúcna embólia ¹⁾ , intersticiálna choroba pľúc, chronická obštrukčná choroba pľúc, pneumonitída, pleurálna efúzia ¹⁾
	Zriedkavé	pľúcna fibróza ¹⁾
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie
	Časté	hemorágia v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, gastroezofágová refluxová choroba, sicca syndróm
	Menej časté	pankreatitída, dysfágia, opuch tváre
	Zriedkavé	perforácia čreva ¹⁾
Poruchy pečene a žlčových ciest *	Veľmi časté	zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
	Menej časté	cholecystitída a cholelitiáza, steatóza pečene, zvýšená hladina bilirubínu
	Zriedkavé	hepatitída, reaktivácia hepatitídy B ¹⁾ , autoimunitná hepatitída ¹⁾
	Neznáme	zlyhanie pečene ¹⁾

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	vyrážka (vrátane exfoliatívnej vyrážky)
	Časté	zhoršenie alebo nový nástup psoriázy (vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) ¹⁾ , žihľavka, tvorba modrín (vrátane purpury), dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia, hyperhydróza, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Menej časté	nočné potenie, zjazvenie
	Zriedkavé	multiformný erytém ¹⁾ , Stevensov-Johnsonov syndróm ¹⁾ , angioedém ¹⁾ , kutánna vaskulitída ¹⁾ , lichenoidná kožná reakcia ¹⁾
	Neznáme	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy ¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť
	Časté	svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatinínfosfokinázy v krvi)
	Menej časté	rabdomyolýza, systémový lupus erythematosus
	Zriedkavé	syndróm podobný lupusu ¹⁾
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	porucha funkcie obličiek hematúria
	Menej časté	noktúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*	Veľmi časté	reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu injekcie)
	Časté	bolesť na hrudníku, edém, pyrexia ¹⁾
	Menej časté	zápal

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Laboratórne a funkčné vyšetrenia*	Časté	poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotílátky (vrátane protílátok proti dvojvláknovej DNA), Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi
	Neznáme	nárast hmotnosti ²⁾
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	zhoršené hojenie

* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

** vrátane otvorených predĺžených klinických skúšaní

1) vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveitída

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

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

Infekcie

V pivotných kontrolovaných skúšaní sa u dospelých a u detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na patientsky rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola vo frekvencii 1,46 prípadu na patientsky rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

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

V kontrolovaných a otvorených skúšaní s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte

tuberkulózy (vrátane miliárnych a mimoplúcnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo mimoplúcna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže ísť o opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

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

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

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

V sledovaní po uvedení lieku na trh od januára 2003 do decembra 2010, prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou, bola spontánne hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový typ rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 patientskych rokov liečby. Spontánne hlásená frekvencia nemelanómového typu rakoviny kože bola približne 0,2 a pre lymfóm približne 0,3 na 1 000 patientskych rokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli po uvedení lieku na trh hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-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 titry antinukleárných protilátok, zistili pozitívne titry v 24. týždni liečby u 11,9 %

pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý syndróm podobný lupusu. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída alebo symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

Poruchy funkcie pečene a žlčových ciest

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT $\geq 3 \times$ ULN sa nevyskytlo v štúdií fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V štúdií fázy 3 s adalimumab 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, došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresíva na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 24 týždňov došlo k zvýšeniu ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V štúdií fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT $\geq 3 \times$ ULN.

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každý druhý týždeň od 1. týždňa) u dospelých pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek, nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a 2,4 % pacientov, ktorým sa podával kontrolný liek.

V kontrolovanom skúšaní Hulia 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, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni (N = 30) nastalo zvýšenie ALT $\geq 3 \times$ ULN u 1,1 % (1/93) pacientov.

V klinických skúšaniach naprieč všetkými indikáciami boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení lieku 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 azatioprínom/6-merkaptopurínom

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

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**.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach 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 alfa faktora (TNF-alfa). ATC kód: L04AB04

Hulio je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída

Adalimumab bol hodnotený vo všetkých klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou u viac ako 3000 pacientov. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu 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 závažnou až závažnou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku ≥ 18 rokov, u ktorých zlyhala liečba aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

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

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

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

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

Primárnym cieľový ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym cieľovým ukazovateľom v RA štúdii IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď American College of

Rheumatology (ACR) 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym cieľovým ukazovateľom v RA štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny cieľový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala primárny cieľový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

Odpoveď ACR

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

Tabuľka 8: Odpoveď ACR v placebom kontrolovaných skúšaniach (percento pacientov)

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

^a Štúdia RA I po 24 týždňoch, štúdia RA II po 26 týždňoch a štúdia RA III po 24 a 52 týždňoch

^b 40 mg adalimumabu podávaných každý druhý týždeň

^c MTX = metotrexát

^{**} p < 0,01, adalimumab *oproti* 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 štúdií III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

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

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

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

V RA štúdií V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná liečba adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významne

väčšej odpovedi ACR ako v prípade monoterapie metotrexátom a monoterapie adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Odpoveď ACR v RA štúdií V (percento pacientov)

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

^a p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

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

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

Rádiografická odpoveď

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

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

u 40 nedošlo k progresii štruktúrného poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

Tabuľka 10: Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdiu III

	Placebo/MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg každý druhý týždeň	Placebo/MTX- adalimumab/MTX (95 % interval spol'ahlivosti ^b)	p-hodnota
Celkové Sharpovo skóre	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Skóre erózie	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Skóre JSN ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95 % intervaly spol'ahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom

^c na základe analýzy poradia

^d zúženie kĺbovej štrbiny (Joint space narrowing – JSN)

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

Tabuľka 11: Priemerné rádiografické zmeny v 52. týždni v RA štúdiu V

	MTX n = 257 (95 % interval spol'ahlivosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval spol'ahlivosti)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % interval spol'ahlivosti)	p hodnota ^a	p hodnota ^b	p hodnota ^c
Celkové Sharpovo skóre	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skóre 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 p hodnota je z párového porovnania metotrexátu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^b p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a kombinácie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

^c p hodnota je z párového porovnania adalimumabu v monoterapii a metotrexátu v monoterapii pomocou Mannovho-Whitneyho U testu.

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

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

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom obmedzenia pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym cieľovým ukazovateľom v 52. týždni. Pre všetky dávky/schémy podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu obmedzenia HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52. týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto zistenia, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesných komponentov (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 účastníkov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do 520. týždňa (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do 156. týždňa (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

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

Axiálna spondylartritída

Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24-týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 393 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších až 28 týždňov. Pacienti ($n = 215$; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS v 12., 16. alebo 20. týždni, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v 2. týždni a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Odpovede ohľadom účinnosti v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia I
Zníženie prejavov a príznakov

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

***,** štatisticky významné pri $p < 0,001$, $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v 2., 12. a 24. týždni

^a vyšetrenia pri ankylozujúcej spondylitíde

^b index BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v 12. týždni a pretrvávalo do 24. týždňa ako u SF 36 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 adalimumabu 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 nr-axSpA, ktorí dosiahli remisiu počas otvorenej liečby adalimumabom.

Štúdia nr-axSpA I

Štúdia nr-axSpA I bola randomizovaná, 12-týždňová dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň 185 pacientom s aktívnou nr-axSpA (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 1 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 adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších až

144 týždňov. Výsledky v 12. týždni ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 13).

Tabuľka 13: Účinnosť v placebom kontrolovanej štúdii nr-axSpA I

Dvojito zaslepená odpoveď v 12. týždni	Placebo n = 94	Adalimumab n = 91
ASAS ^a 40	15 %	36 % ^{***}
ASAS 20	31 %	52 % ^{**}
ASAS 5/6	6 %	31 % ^{***}
Čiastočná remisia ASAS	5 %	16 % [*]
BASDAI ^b 50	15 %	35 % ^{**}
ASDAS ^{c, d, e}	-0,3	-1,0 ^{***}
Neaktívne ochorenie ASDAS	4 %	24 % ^{***}
hs-CRP ^{d, f, g}	-0,3	-4,7 ^{***}
SPARCC ^h MR krížovodriekové kĺby ^{d, i}	-0,6	-3,2 ^{**}
SPARCC MR chrčtica ^{d, j}	-0,2	-1,8 ^{**}

^a Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

^b index BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^c skóre aktivity ochorenia ankylozujúca spondylitída

^d priemerná zmena od východiskovej hodnoty

^e n = 91 pre placebo a n = 87 pre adalimumab

^f vysoko citlivý C-reaktívny proteín (mg/l)

^g n = 73 pre placebo a n = 70 pre adalimumab

^h Kanadské výskumné konzorcium pre spondylartritídu

ⁱ n = 84 pre placebo a adalimumab

^j n = 82 pre placebo a n = 85 pre adalimumab

^{***, **, *} štatisticky významné pri p < 0,001, < 0,01, resp. < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

V otvorenom predĺžení štúdie sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MR u krížovodriekových kĺbov aj u chrčtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156. respektíve 104. týždňa.

Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

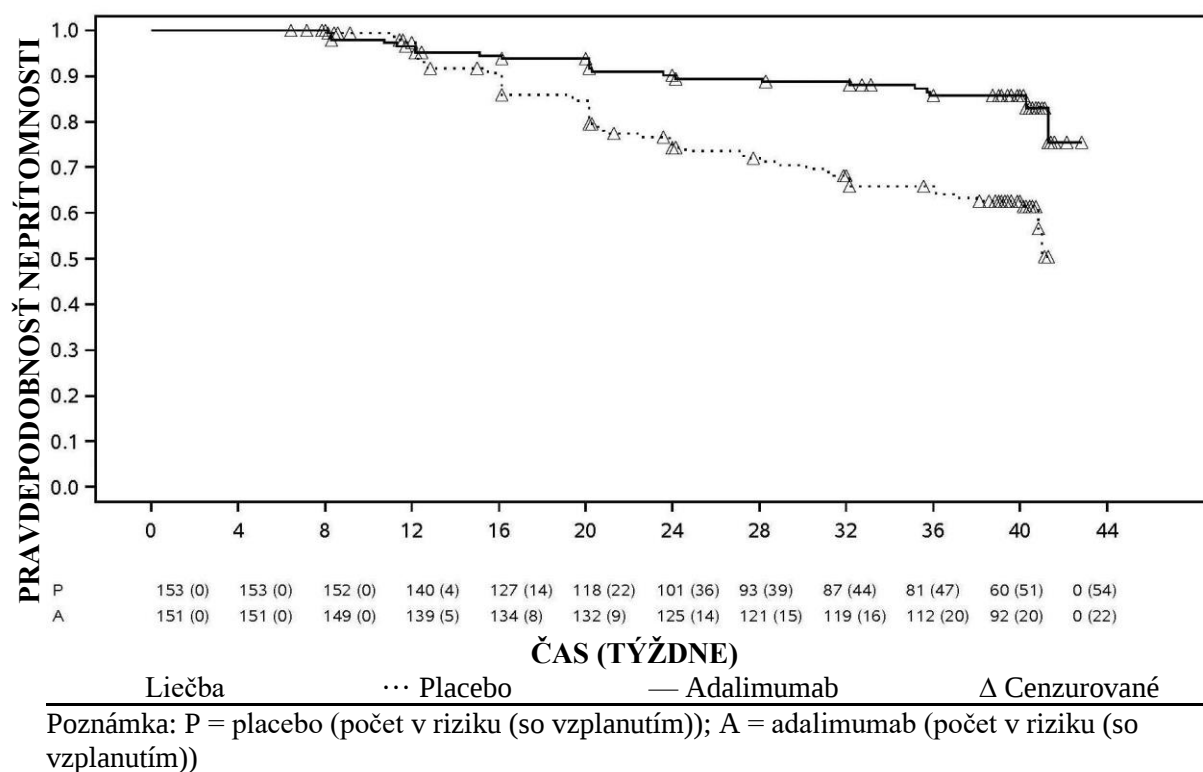
Štúdia nr-axSpA II

673 pacientov s aktívnou nr-axSpA (priemerná východisková aktivita ochorenia [BASDAI] bola 7,0), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na ≥ 2 NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich NSAID kontraindikované, bolo zaradených do otvorenej časti štúdie nr-axSpA II, počas ktorej dostávali adalimumab 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas 28 týždňov. Títo pacienti mali aj objektívny dôkaz o zápale krížovodriekových kĺbov alebo chrčtice 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 16., 20., 24. a 28. týždni) počas otvoreného obdobia, boli

následne randomizovaní na pokračovanie liečby adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) (N = 152) alebo na podávanie placebo (N = 153) počas ďalších 40 týždňov v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom období (celkové trvanie štúdie 68 týždňov). Pacienti, u ktorých došlo počas dvojito zaslepeného obdobia k vzplanutiu, mali dovolenú záchrannú liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) počas najmenej 12 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov bez vzplanutia do 68. týždňa štúdie. Vzplanutie bolo definované ako ASDAS $\geq 2,1$ pri dvoch po sebe idúcich návštevách v rozmedzí štyroch týždňov. Väčší podiel pacientov používajúcich adalimumab nezaznamenal počas dvojito zaslepeného obdobia žiadne vzplanutie ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (70,4 % vs 47,1 %, $p < 0,001$) (obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky sumarizujúce čas do vzplanutia ochorenia v štúdii nr-axSpA II



Spomedzi 68 pacientov, u ktorých došlo k vzplanutiu v skupine pridelennej na ukončenie liečby, 65 pacientov dokončilo 12 týždňov záchrannej liečby adalimumabom, z ktorých 37 (56,9 %) opäť dosiahlo remisiu (ASDAS $< 1,3$) po 12 týždňoch opätovného začiatku otvorenej liečby.

Do 68. týždňa pacienti, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu adalimumabom, vykazovali štatisticky významne zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nr-axSpA v porovnaní s pacientmi pridelenými na ukončenie liečby počas dvojito zaslepeného obdobia štúdie (tabuľka 14).

Tabuľka 14: Účinnosť v placebom kontrolovanom období štúdií nr-axSpA II

Dvojito zaslepená odpoveď v 68. týždni	Placebo n = 153	Adalimumab n = 152
ASAS ^{a, b} 20	47,1 %	70,4 % ^{***}
ASAS ^{a, b} 40	45,8 %	65,8 % ^{***}
ASAS ^a čiastočná remisia	26,8 %	42,1 % ^{**}
Neaktívne ochorenie ASDAS ^c	33,3 %	57,2 % ^{***}
Čiastočné vzplanutie	64,1 %	40,8 % ^{***}

^a hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

^b východisková hodnota je definovaná ako východisková hodnota otvorenej fázy, keď majú pacienti aktívne ochorenie

^c skóre aktivity ochorenia ankylozujúca spondylitída

^d čiastočné vzplanutie je definované ako ASDAS $\geq 1,3$, ale $< 2,1$ na 2 po sebe idúcich návštevách

^{***, **} štatisticky významné pri $p < 0,001$, resp. $< 0,01$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg podávaný každý druhý týždeň bol študovaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdiu I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdiu 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 adalimumabu každý druhý týždeň.

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

Tabuľka 15: Odpoveď ACR v placebom kontrolovaných skúškaniach so psoriatickou artritídou (percento pacientov)

Odpoveď	Štúdia PsA I		Štúdia PsA II	
	Placebo n = 162	Adalimumab n = 151	Placebo n = 49	Adalimumab n = 51
ACR 20				
12. týždeň	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
24. týždeň	15 %	57 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 50				
12. týždeň	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
24. týždeň	6 %	39 % ^{***}	N/A	N/A
ACR 70				
12. týždeň	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
24. týždeň	1 %	23 % ^{***}	N/A	N/A

^{***} $p < 0,001$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

^{*} $p < 0,05$ pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

N/A neaplikovateľné

ACR odpovede v PsA štúdiu I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu, aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdiu pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v 24. týždni počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom

podával adalimumab alebo placebo a v 48. týždni, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, keď sa to hodnotilo zmenou medzi východiskovými hodnotami mTSS (priemer $\pm$ SD) a hodnotami $0,8 \pm 2,5$ v skupine s placebom (v 24. týždni) v porovnaní s hodnotami $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupine s adalimumabom (v 48. týždni).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po 48. týždeň ($n = 102$), 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 adalimumabom 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 adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie ≥ 10 % plochy povrchu tela (body surface area, BSA) a index plochy a závažnosti psoriázy (PASI) ≥ 12 alebo ≥ 10), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v 33. týždni udržali odpoveď $\geq$ PASI 75 a v intervale A boli pôvodne randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebom u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg, alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX, a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď $\geq$ 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 štúdií fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvorenej rozšírenej štúdií s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym cieľovým 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 Ps I (REVEAL) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

	Placebo n = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	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 dosahujúcich odpoveď PASI75 sa vypočítalo ako stredný priemer hodnôt.

^b $p < 0,001$, adalimumab *oproti* placebo

Tabuľka 17: Štúdia Ps II (CHAMPION) – výsledky účinnosti po 16 týždňoch

	Placebo n = 53 n (%)	MTX n = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čistý/minimálny	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab *oproti* placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab *oproti* metotrexátu

^c $p < 0,01$ adalimumab *oproti* placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab *oproti* metotrexátu

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75 a v 33. týždni boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, $p < 0,001$ (skóre PASI po 33. týždni a 52. v týždni alebo pred ním vyústilo do odpovede $< \text{PASI } 50$ v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s 33. týždňom). 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 dosiahlo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom 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 vylúčeni zo štúdie 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 %.

Celkom 347 na liečbu stabilne odpovedajúcich pacientov se zúčastnilo otvorenej fázy štúdie, v ktorej bol adalimumab vysadený a opäť nasadený. V období vysadenia 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 lieku. 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 lieku 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 vysadeným liekom). 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 štúdiu I boli tiež významné.

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

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechtov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechtov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechtov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechtov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechtov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 18). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechtov s rôznym rozsahom postihnutia kože ($BSA \geq 10\%$ (60 % pacientov) a $BSA < 10\%$ a $\geq 5\%$ (40 % pacientov)).

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti štúdie Ps IV v týždňoch 16, 26 a 52

Parameter	16. týždeň Placebom kontrolovaná		26. týždeň Placebom kontrolovaná		52. týždeň Otvorená
	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Placebo n = 108	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 109	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čistý/minimálny a $\geq$ 2-stupňové zlepšenie (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Percentuálna zmena v celkovom nechtovom indexe NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$ adalimumab oproti placebo

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

Klinická odpoveď

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

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdií HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 19). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

Tabuľka 19: Výsledky účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II

	Štúdia HS I		Štúdia HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg každý týždeň	Placebo	Adalimumab 40 mg každý týždeň
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 kože ^b	n = 109 27 (24,8 %)	n = 122 34 (27,9 %)	n = 111 23 (20,7 %)	n = 105 48 (45,7 %)**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, adalimumab *oproti* placebo

^a zo všetkých randomizovaných pacientov

^b u pacientov s východiskovým hodnotením bolesti kože spojenej s HS ≥ 3 na základe číselne hodnotiacej stupnice 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = tak silná bolesť kože, akú si len dokážete predstaviť

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

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

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg raz týždenne, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom raz týždenne, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 20).

Tabuľka 20: Podiel pacientov dosahujúcich HiSCR^b v týždňoch 24 a 36 po preradení liečby z adalimumabu každý týždeň v 12. týždni

	Placebo (ukončenie liečby) n = 73	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň n = 70	Adalimumab 40 mg každý týždeň 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 s aspoň čiastočnou odpoveďou na adalimumab 40 mg týždenne po 12 týždňoch liečby

^b Pacienti spĺňajúci protokolom špecifikované kritériá pre stratu odpovede alebo žiadne zlepšenie museli byť vylúčení zo štúdií a počítali sa ako non-respondéri.

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

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

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

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

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Štúdia CD I: Pacienti bez predchádzajúcej liečby infliximabom			Štúdia CD II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom	
	Placebo n = 74	Adalimumab 80/40 mg n = 75	Adalimumab 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Adalimumab 160/80 mg n = 159
4. týždeň					
Klinická remisia	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinická odpoveď (CR 100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Všetky p hodnoty sú párové porovnania pomeru pre adalimumab *oproti* 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 štúdiu 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: Udržanie klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)

	Placebo	40 mg adalimumabu každý druhý týždeň	40 mg adalimumabu každý týždeň
26. týždeň	n = 170	n = 172	n = 157
Klinická remisia	17 %	40 %*	47 %*
Klinická odpoveď (CR 100)	27 %	52 %*	52 %*
Pacienti s remisiou bez steroidov po dobu ≥ 90 dní ^a	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 s remisiou bez steroidov po dobu ≥ 90 dní ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ pre adalimumab oproti placebo pri párovom porovnaní pomerov

** $p < 0,02$ pre adalimumab oproti placebo pri párovom porovnaní pomerov

^a z tých, čo dostávali kortikosteroidy na začiatku

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do 4. týždňa, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej liečby do týždňa 12. 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 štúdií I a CD štúdií II sa v 4. týždni dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v 26. a 56. týždni sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa hodnotili 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 štúdií 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 adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v 2. týždni, alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 40 mg v 2. týždni. Po 2. týždni dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow). Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1) sa hodnotila v 8. týždni.

V štúdií UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v 2. týždni a následne 40 mg každý druhý týždeň (every other week – eow) a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v 8. týždni a udržanie remisie v 52. týždni.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v 8. týždni v štatisticky významne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdiu UC-I (18 % oproti 9 %, $p = 0,031$) a štúdiu UC-II (17 % oproti 9 %, $p = 0,019$). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdiu UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v 8. týždni, bola dosiahnutá remisia aj v 52. týždni.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 23.

Tabuľka 23: Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdiu UC-II (percento pacientov)

	Placebo	Adalimumab 40 mg každý druhý týždeň
52. týždeň	n = 246	n = 248
Klinická odpoveď	18 %	30 %*
Klinická remisia	9 %	17 %*
Hojenie sliznice	15 %	25 %*
remisia bez steroidov po dobu ≥ 90 dní ^a	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
8. a 52. týždeň		
Pretrvávajúca odpoveď	12 %	24 %**
Pretrvávajúca remisia	4 %	8 %*
Pretrvávajúce hojenie sliznice	11 %	19 %*

Klinická remisia je Mayo skóre ≤ 2 bez podskóre > 1 .

Klinická odpoveď je pokles od východiskovej hodnoty v Mayo skóre ≥ 3 body a ≥ 30 % plus pokles v podskóre krvácania z konečníka [RBS] ≥ 1 alebo absolútna hodnota RBS 0 alebo 1.

* $p < 0,05$ pre adalimumab oproti placebu pri párovom porovnaní pomerov

** $p < 0,001$ pre adalimumab oproti placebu pri párovom porovnaní pomerov

^a z tých, čo dostávali kortikosteroidy na začiatku

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v 8. týždni, bolo v 52. týždni 47 % s odpoveďou, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas ≥ 90 dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdiu 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 štúdiu UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory bowel disease questionnaire – IBDQ).

Uveitída

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

V štúdií 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 štandardizované dávky prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdií 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 cieľovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový 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, pokiaľ mali prístup k adalimumabu.

Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 24). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 2).

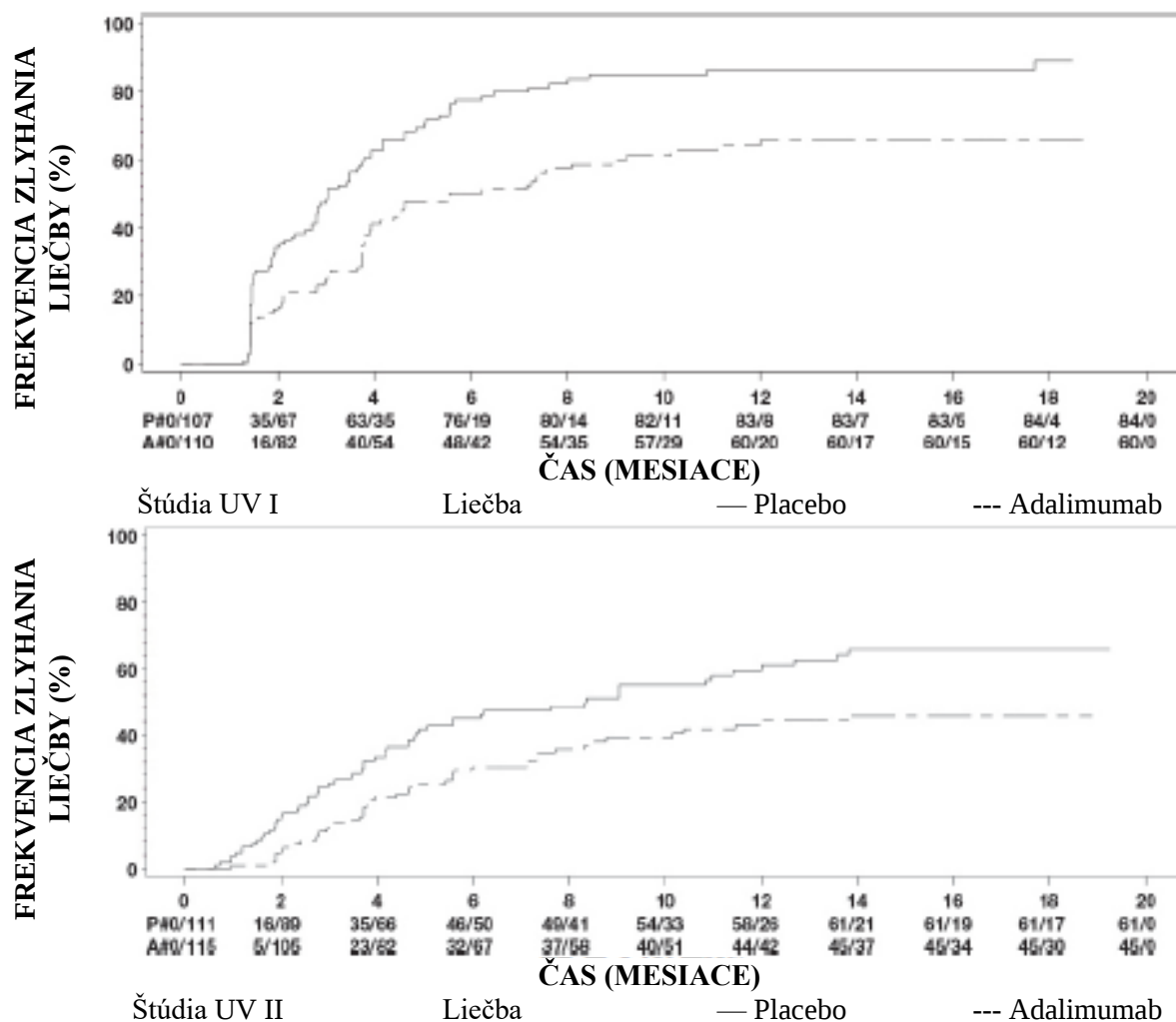
Tabuľka 24: Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II

Analýza Liečba	N	Zlyhanie N (%)	Priemerný čas do zlyhania (mesiace)	HR ^a	95 % IS pre HR ^a	p hodnota ^b
Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií 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 štúdií UV II						
Primárna analýza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Poznámka: Zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I) či v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II) sa počítalo ako udalosť. Vyradenia zo skúšania z dôvodov iných ako kvôli zlyhaniu liečby boli zaznamenané v dobe ukončenia.

- ^a HR adalimumab oproti placebo z regresie pomerov rizík s faktorom, ako je liečba.
^b 2-stranná *p* hodnota z log-rank testu.
^c NE = nehodnotiteľné. K udalosti došlo u menej ako polovice rizikových účastníkov.

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



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet v riziku); A# = adalimumab (počet udalostí/počet v riziku)

V štúdií UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každý dôvod zlyhania liečby. V štúdií UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale ostatné dôvody 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 k diabetickej retinopatii 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 $\leq 0,5$ +, stupeň hodnotenia zákalov v sklovci $\leq 0,5$ +) so súčasnou dávkou steroidov $\leq 7,5$ 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 účastníkov. Celkovo spomedzi pacientov, ktorí prerušili účasť na štúdií pred 78. týždňom, 18 % prerušilo v dôsledku nežiaducich účinkov a 8 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

Kvalita života

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

Imunogenita

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

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída (JIA)

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (pJIA)

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu 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 adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami u 171 detí (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 adalimumabu v štúdii. Pacienti ostávali na stálych dávkach NSAID a/alebo prednizónu ($\leq 0,2$ mg/kg/deň alebo maximálne 10 mg/deň). Vo fáze OL LI dostávali všetci pacienti adalimumab 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 začiatku 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 adalimumab 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 ≥ 30 % oproti vstupnej hodnote, ≥ 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 predloženej otvorenej fázy.

Tabuľka 26: Odpovede Ped ACR 30 v štúdií JIA

Skupina	MTX		Bez MTX	
Fáza				
OL LI (16 týždňov)				
Odpoveď Ped ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Výstupy týkajúce sa účinnosti				
Dvojito zaslepené (32 týždňov)	Adalimumab/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Adalimumab (n = 30)	Placebo (n = 28)
Vzplanie ochorenia na konci 32 týždňov ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Priemerný čas do vzplanutia ochorenia	> 32 týždňov	20 týždňov	> 32 týždňov	14 týždňov

^a Odpovede Ped ACR 30/50/70 v 48. týždni významne vyššie ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo

^b p = 0,015

^c p = 0,031

U pacientov, ktorí boli počas celj štúdie liečení adalimumabom a odpovedali v 16. týždni (n = 144), pretrvávali odpovede Pediatric ACR 30/50/70/90 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 vytvorili u menšieho počtu pacientov, ak boli liečení kombináciou adalimumabu a MTX v porovnaní s adalimumabom samotným. Berúc do úvahy tieto údaje, adalimumab sa odporúča používať v kombinácii s MTX a v monoterapii iba u pacientov, u ktorých je podávanie MTX nevhodné (pozri časť 4.2).

pJIA II

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v otvorenej multicentrovej štúdií 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 adalimumabu/m² plochy povrchu tela (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 účastníkov používala súbežne MTX, menej bolo hlásené používanie kortikosteroidov alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID).

Z pozorovaných údajov vyplýva, že v 12. týždni a 24. týždni bola odpoveď Ped ACR 30 93,5 % resp. 90,0 %. Pomer účastníkov s Ped ACR 50/70/90 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 ACR 30) v 24. týždni (n = 27 z 30 pacientov), sa pediatrická odpoveď ACR 30 zachovala po dobu až 60 týždňov vo fáze OLE u pacientov, ktorí dostávali adalimumab po celé toto obdobie. Celkovo bolo 20 účastníkov liečených po dobu 60 týždňov alebo dlhšie.

Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m² plochy povrchu tela (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 adalimumabu až do maximálnej dávky

40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym cieľovým 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 adalimumabom v porovnaní s -11,6 % (medián percentuálnej zmeny -50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov liečených adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdiu. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych cieľových 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 adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami PGA $\geq$ 4 alebo postihnutím $>$ 20 % BSA, alebo postihnutím $>$ 10 % BSA s veľmi hrubými léziami, alebo PASI $\geq$ 20, alebo $\geq$ 10 s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 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 týždni 16 malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 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 u pediatickej ložiskovej psoriázy po 16 týždňoch

	MTX^a n = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň n = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čistá/minimálne postihnutie ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotrexát

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg oproti MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg oproti 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 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 pacientov

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie adalimumabu 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 adalimumabu sú do značnej miery podobné ako u dospelých

pacientov s rovnakou úrovňou expozície. Bezpečnosť odporúčanej dávky adalimumabu v dospievajúcej populácii s HS je založená na bezpečnostnom profile adalimumabu naprieč indikáciami u dospelých i pediatrických pacientov s podobnou alebo vyššou frekvenciou dávok (pozri časť 5.2).

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Adalimumab sa hodnotil v multicentrovom, 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 pacientov 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 účastníkov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Účastníci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

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

V 4. týždni boli účastníci randomizovaní v pomere 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 cieľový ukazovateľ v štúdií 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 štúdia CD PCDAI – klinická remisia a odpoveď

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň n = 93	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň n = 95	p hodnota*
26. týždeň			
Klinická remisia	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinická odpoveď	59,1 %	48,4 %	0,073
52. týždeň			
Klinická remisia	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinická odpoveď	41,9 %	28,4 %	0,038

* p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke

Tabuľka 30: Pediatrická štúdia CD – vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistuly

	Štandardná dávka 40/20 mg každý druhý týždeň	Nízka dávka 20/10 mg každý druhý týždeň	p hodnota ¹
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 fistuly³	n = 15	n = 21	
26. týždeň	46,7 %	38,1 %	0,608
52. týždeň	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p hodnota pre porovnanie štandardnej dávky oproti nízkej dávke

² Imunosupresívnu liečbu možno prerušiť len v 26. týždni alebo neskôr na základe rozhodnutia skúšajúceho, ak účastník splní kritérium klinickej odpovede.

³ Definované ako uzatvorenie všetkých fistúl počas 2 po sebe nasledujúcich návštev, ktoré boli na začiatku secernujúce

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 adalimumabu sa hodnotila v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u 93 pediatrických pacientov vo veku od 5 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 a endoskopické podskóre 2 alebo 3 body, potvrdené centrálnou 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 adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni alebo v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, liečbu placebom v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni. Obidve skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Po prijatí dodatku k dizajnu skúšania dostávalo zvyšných 16 pacientov, ktorí boli prijatí v indukčnom období, otvorenú liečbu adalimumabom v úvodnej dávke 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni.

V 8. týždni bolo 62 pacientov, ktorí preukázali klinickú odpoveď podľa parciálneho Mayo skóre (PMS; definovaná ako pokles PMS $\geq$ 2 body a $\geq$ 30 % v porovnaní s počiatočným stavom), randomizovaných na dvojito zaslepenú udržiavaciu liečbu adalimumabom v dávke 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň alebo udržiavaciu dávku 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň. Pred prijatím dodatku k dizajnu 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 $PMS \leq 2$ 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 adalimumab je uvedená v tabuľke 31.

Tabuľka 31: Klinická remisia v 8. týždni podľa PMS

	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b, c} Maximálne 160 mg v týždni 0 a 1. týždni N = 47
Klinická remisia	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^aAdalimumab 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

^bAdalimumab 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

^cNezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni

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

Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami 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 $\geq 30\%$ v porovnaní s počiatočným stavom) u respondérov v 8. týždni, zahojenie sliznice podľa FMS (definované ako endoskopické Mayo subskóre ≤ 1) u respondérov v 8. týždni, klinická remisia podľa FMS u pacientov remisie v 8. týždni a podiel pacientov v remisii bez kortikosteroidov podľa FMS u respondérov v 8. týždni u pacientov, ktorí používali adalimumab 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

	Adalimumab^a Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^b 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. týždni ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň ^c U pacientov, ktorí na začiatku skúšania súbežne užívali kortikosteroidy Poznámka: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 52. týždni alebo randomizovaní na používanie opakovanej 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 $\geq$ 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	
	Adalimumab^a Maximálne 160 mg v týždni 0/placebo v 1. týždni N = 30	Adalimumab^{b,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	
	Adalimumab^d Maximálne 40 mg každý druhý týždeň N = 31	Adalimumab^e 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 Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0, placebo v 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^c Nezahŕňa otvorenú úvodnú dávku adalimumabu 2,4 mg/kg (maximálne 160 mg) v týždni 0 a 1. týždni a 1,2 mg/kg (maximálne 80 mg) v 2. týždni ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý druhý týždeň ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň Poznámka č. 1: Obidve indukčné skupiny dostali v 4. a 6. týždni 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg). Poznámka č. 2: Pacienti s chýbajúcimi hodnotami v 8. týždni boli považovaní za pacientov, ktorí nedosiahli koncové 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 adalimumabom, ktorí dostali počas udržiavacieho obdobia opakovanú úvodnú dávku, dosiahli v 52. týždni klinickú odpoveď podľa FMS 2/6 (33 %).

Kvalita života

V skupinách liečených adalimumabom bolo pozorované klinicky významné zlepšenie v skúšaní 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

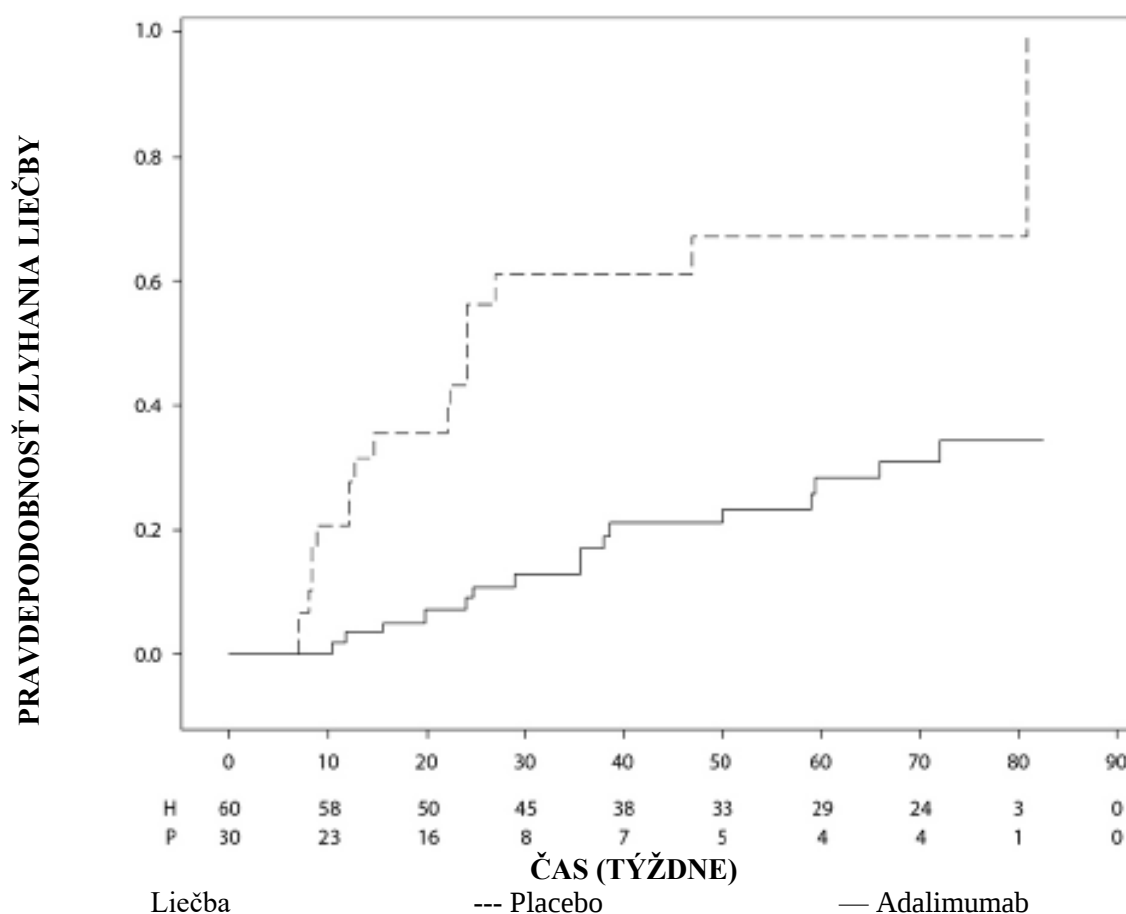
Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii s účasťou 90 pediatrických pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou neinfekčnou anteriórnou uveitídou spojenou s JIA, ktorí nereagovali na najmenej 12-týždňovú liečbu metotrexátom. Pacienti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

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti 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 poradi). 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 3: Kaplanove-Meierove krivky sumarizujúce čas do zlyhania liečby v štúdiu uveitídy u pediatrických pacientov



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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných 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 (V_{ss}) 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 $\mu\text{g/ml}$ (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 $\mu\text{g/ml}$ (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (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) $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 , boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101 % CV) pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2 % CV) so súbežným metotrexátom.

Po podávaní dávky 24 mg/m^2 (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 $8,8 \pm 6,6 \text{ mg/ml}$ pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ 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 ($\pm$ SD) najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia koncentrácia v rovnovážnom stave $5 \mu\text{g/ml}$ počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (maximálne 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou bola priemerná najnižšia ($\pm$ SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79 % CV).

U dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do $8 \mu\text{g/ml}$ 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 $10 \mu\text{g/ml}$.

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

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne $5,5 \mu\text{g/ml}$. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne $12 \mu\text{g/ml}$. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne $7 \mu\text{g/ml}$.

V otvorenej fáze štúdie pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 mg alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od telesnej hmotnosti, pričom hranica bola hmotnosť 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní v pomere 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 ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v 4. týždni boli $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ u pacientov $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) a $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v 52. týždni priemerné najnižšie ($\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a $3,5 \pm 2,2$ μ g/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 (every other week – eow) na raz týždenne, boli v 52. týždni priemerné ($\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, raz týždenne) a $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v 2. týždni, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 μ g/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 μ g/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu 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 $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml. U pacientov, ktorí dostávali 0,6 mg/kg (maximálne 40 mg) každý týždeň, bola v 52. týždni priemerná ($\pm$ SD) najnižšia sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave $15,7 \pm 5,60$ μ g/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 μ g/ml.

Expozícia adalimumabu u pediatrických pacientov s uveitídou sa predikovala s použitím populačného farmakokinetického modelovania a simulácie na základe farmakokinetických parametrov zistených naprieč indikáciami u iných pediatrických pacientov (s pediatrickou psoriázou, juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou u pediatrických pacientov 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 v pediatrickej populácii

Na základe údajov z klinických skúšaní u pacientov s JIA (pJIA a ERA) sa stanovil vzťah expozícia – odpoveď medzi plazmatickými koncentraciami a odpoveďou Ped ACR 50. Zdanlivá plazmatická koncentrácia adalimumabu, ktorá vedie k polovičnej maximálnej pravdepodobnosti odpovede Ped ACR, 50 (EC50), bola 3 μ g/ml (95 % IS: 1 – 6 μ g/ml).

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

Eliminácia

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

Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab nebol študovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V štúdií embryofetálnej vývojovej toxicity/perinatálneho vývinu, uskutočnenej na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9 – 17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov spôsobený adalimumabom. Štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie vplyvu na fertilitu a štúdie postnatálnej toxicity s adalimumabom sa neuskutočnili, pretože neexistuje vhodný model pre protilátky s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na produkciu neutralizačných protilátok u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glutamát sodný
sorbitol (E420)
metionín
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibilita

Nevykonal 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

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Jednotlivá naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero Hulio sa môžu skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až do 8 týždňov. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero sa musia chrániť pred svetlom a zlikvidovať, ak sa nepoužijú v priebehu tohto 8 týždňového obdobia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie s automatickým chráničom ihly. Injekčná striekačka je vyrobená z cykloolefínového polymérového plastu so zátkou (chlórbutylová guma) a ihly (nehrdzavejúca oceľ) s krytom ihly (butyl/diénový zmesný polymér a polypropylén).

Veľkosti balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka (s 2 alkoholom napustenými tampónmi)
- 2 naplnené injekčné striekačky (s 2 alkoholom napustenými tampónmi)
- 4 naplnené injekčné striekačky (so 4 alkoholom napustenými tampónmi)
- 6 naplnených injekčných striekačiek (so 6 alkoholom napustenými tampónmi)
- 1 naplnená injekčná striekačka
- 2 naplnené injekčné striekačky
- 4 naplnené injekčné striekačky
- 6 naplnených injekčných striekačiek

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere na jednorazové použitie, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku. Injekčná striekačka v pere je vyrobená z cykloolefínového polymérového plastu so zátkou (chlórbutylová guma) a ihly (nehrdzavejúca oceľ) s krytom ihly (butyl/diénový zmesný polymér a polypropylén).

Veľkosti balenia:

- 1 naplnené pero (s 2 alkoholom napustenými tampónmi)
- 2 naplnené perá (s 2 alkoholom napustenými tampónmi)
- 4 naplnené perá (so 4 alkoholom napustenými tampónmi)
- 6 naplnených pier (so 6 alkoholom napustenými tampónmi)
- 1 naplnené pero
- 2 naplnené perá
- 4 naplnené perá
- 6 naplnených pier

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

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/18/1319/001 balenie po 1 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/002 balenie po 2 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/003 balenie po 6 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (s alkoholom napustenými tampónmi)

EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/18/1319/004 balenie po 1 (s alkoholom napustenými tampónmi)

EU/1/18/1319/005 balenie po 2 (s alkoholom napustenými tampónmi)

EU/1/18/1319/006 balenie po 6 (s alkoholom napustenými tampónmi)

EU/1/18/1319/016

EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018

EU/1/18/1319/019 (s alkoholom napustenými tampónmi)

EU/1/18/1319/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. augusta 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japonsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (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 so všetkými následnými aktualizáciami uverejnenými 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 (MAH) 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).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Hulia na trh v jednotlivých členských štátoch musí mať držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vnútroštátnym orgánom odsúhlasený obsah a formát edukačného programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobu distribúcie a všetkých ostatných aspektov tohto programu. Edukačný program sa skladá z informačnej karty pacienta.

Informačná karta pacienta (pre dospelých a deti) obsahuje nasledovné kľúčové informácie:

- závažné infekcie
- tuberkulóza
- rakovina
- problémy s nervovým systémom
- očkovanie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATULKA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

2 naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Podkožné použitie

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

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/009 balenie po 1
EU/1/18/1319/010 balenie po 2

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Hulio 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 MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Hulio 20 mg injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,4 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULKA – JEDNOTLIVÉ BALENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
1 sterilná injekčná striekačka
1 sterilná ihla
1 sterilný adaptér injekčnej liekovky
2 alkoholom napustené tampóny

[Text zobrazený na podnose vnútri škatule:]

Hulio
Injekčná liekovka
Injekčná striekačka
Ihla
Adaptér injekčnej liekovky
Písomná informácia pre používateľa
Alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – VIACNÁSOBNÉ BALENIE INJEKČNÝCH LIEKOVIEK (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacnásobné balenie: 2 balenia po 1 injekčnej liekovke

Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku

1 sterilnú injekčnú striekačku

1 sterilnú ihlu

1 sterilný adaptér injekčnej liekovky

2 alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Subkutánne použitie

Každé balenie je len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/007 2 injekčné liekovky (2 balenia po 1)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA – VIACNÁSOBNÉ BALENIE INJEKČNÝCH LIEKOVIEK (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg/0,8 ml injekčný roztok
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

0,8 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka
1 sterilná injekčná striekačka
1 sterilná ihla
1 sterilný adaptér injekčnej liekovky
2 alkoholom napustené tampóny
Komponent viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

[Text zobrazený na podnose vnútri škatule:]

Hulio
Injekčná liekovka
Injekčná striekačka
Ihla
Adaptér injekčnej liekovky
Písomná informácia pre používateľa
Alkoholom napustené tampóny

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hulio 40 mg/0,8 ml injekcia
adalimumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

40 mg/0,8 ml

6. INÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATULKA – NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka, 2 alkoholom napustené tampóny
2 naplnené injekčné striekačky, 2 alkoholom napustené tampóny
4 naplnené injekčné striekačky, 4 alkoholom napustené tampóny
6 naplnených injekčných striekačiek, 6 alkoholom napustených tampónov
1 naplnená injekčná striekačka
2 naplnené injekčné striekačky
4 naplnené injekčné striekačky
6 naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU 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

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/001 balenie po 1 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/002 balenie po 2 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/003 balenie po 6 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/011 balenie po 1
EU/1/18/1319/012 balenie po 2
EU/1/18/1319/013 balenie po 4
EU/1/18/1319/014 balenie po 4 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/015 balenie po 6

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Hulio 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hulio 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

0,8 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULKA – NAPLNENÉ PERO

1. NÁZOV LIEKU

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere
adalimumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedno 0,8 ml naplnené pero obsahuje 40 mg adalimumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: glutamát sodný, sorbitol (E420), metionín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú a vodu na injekcie. Ďalšie informácie nájdete 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

1 naplnené pero

2 naplnené pero

4 naplnené pero

6 naplnených pier

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.
Pero uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1319/004 balenie po 1 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/005 balenie po 2 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/006 balenie po 6 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/016 balenie po 1
EU/1/18/1319/017 balenie po 2
EU/1/18/1319/018 balenie po 4
EU/1/18/1319/019 balenie po 4 (s alkoholom napustenými tampónmi)
EU/1/18/1319/020 balenie po 6

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Hulio 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE NAPLNENÉHO PERA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hulio 40 mg, injekcia
adalimumab
Subkutánne použitie
S.C.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

0,8 ml

6. INÉ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete vášmu dieťaťu podávať 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 kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli predtým, ako vaše dieťa začne používať Hulio a počas liečby Huliom. Informačnú kartu pacienta majte vy alebo vaše dieťa vždy pri sebe a takisto 4 mesiace po poslednom podaní injekcie Hulia vášmu dieťaťu.
- Ak máte akékoľvek 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 vášho dieťaťa 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 Hulio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podáte Hulio
3. Ako používať Hulio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hulio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hulio a na čo sa používa

Hulio obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý pôsobí na imunitný (ochranný) systém vášho tela.

Hulio je určené na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída,
- artritída spojená s entezitídou,
- ložisková psoriáza u pediatrických pacientov,
- Crohnova choroba u pediatrických pacientov,
- uveitída u pediatrických pacientov.

Liečivo Hulia, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

Cieľom adalimumabu je bielkovina nazývaná faktor nekrotizujúci tumor (TNF α), ktorý sa podieľa na imunitnom (obrannom) systéme a je prítomný vo zvýšených hladinách pri zápalových ochoreniach uvedených vyššie. Tým, že sa Hulio naviaže na TNF α , 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.

Hulio 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 Hulio.

Váš lekár sa rozhodne, či sa má Hulio 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.

Hulio 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 Hulio.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými 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.

Hulio sa používa na liečbu ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospelých vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lieky podávané na kožu a liečba UV žiarením neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej Crohnovej choroby u detí a dospelých 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 Hulio.

Uveitída u pediatrických pacientov

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka.

Hulio 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 zákalov v oku (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hulio 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 Hulio.

Hulio sa používa na liečbu:

- detí a dospelých vo veku od 2 do 17 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podáte Hulio

Nepoužívajte Hulio:

- ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

- ak má vaše dieťa závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy (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 závažné alebo závažné zlyhávanie srdca. 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 Hulio.

Alergická reakcia

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

Infekcie

- Ak má vaše dieťa infekciu, vrátane dlhodobej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom vášho dieťaťa predtým, ako začne používať Hulio. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára vášho dieťaťa.
- V priebehu liečby Huliom 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, plesňami, parazitmi alebo baktériami alebo inými neobvyklými pôvodcami a sepsu (otravu krvi).
- Tieto infekcie môžu byť v zriedkavých prípadoch život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa vám môže odporučiť prerušenie liečby Huliom na istý čas.
- Poradte sa s lekárom v prípade, že vaše dieťa býva alebo cestuje do oblastí, kde sú veľmi bežné plesňové infekcie (napr. histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza).
- Poradte sa s lekárom, ak sa u vášho dieťaťa v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Počas liečby Huliom 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 (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa pred začiatkom liečby Huliom vyšetrí na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude zahŕňať dôkladné zhodnotenie prekonaných ochorení vášho dieťaťa a príslušné kontrolné testy (napríklad röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do informačnej karty 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 Hulio.
- 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.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak má aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že by mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa by mal vaše dieťa vyšetriť na HBV. U ľudí, ktorí sú nosičmi HBV, môže adalimumab 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 zubnolekársky zákrok

- Ak má vaše dieťa naplánovaný chirurgický alebo zubnolekársky zákrok, informujte, prosím, lekára vášho dieťaťa, že vaše dieťa používa Hulia. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie používania Hulia.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak vaše dieťa má alebo sa uňho vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov) ako je skleróza multiplex, lekár vášho dieťaťa rozhodne, či má vaše dieťa začať liečbu Huliom alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo trpnutie alebo mravčenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi.

Očkovanie

- Určité očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií či vírusov, ktoré môžu spôsobovať infekcie, a nemajú sa podávať počas používania Hulia.
- Predtým, ako vaše dieťa dostane ktorúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to s lekárom.
- Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Huliom.
- Ak bola vaša dcéra počas tehotenstva liečená Huliom, jej dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až do piatich mesiacov od poslednej dávky Hulia, ktorú dostala počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi jej dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že vaša dcéra počas tehotenstva používala Hulia, aby mohli rozhodnúť, kedy má jej dieťa dostať ktorúkoľvek očkovaciu látku.

Zlyhávajúce srdce

- Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne zlyhávajúce srdce a je liečené Huliom, lekár musí pozorne sledovať stav jeho zlyhávania srdca. Ak sa uňho vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhávania srdca (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte ihneď kontaktovať lekára vášho dieťaťa.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie alebo bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných 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 Hulio, môže sa uňho zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U pacientov používajúcich adalimumab boli pozorované zriedkavé prípady neobvyklých a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprínom alebo merkaptopurínom. Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa užíva spolu s Huliom azatioprín alebo merkaptopurín.

- U pacientov používajúcich adalimumab 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 vášho dieťaťa.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným blokátorom TNF α hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCOP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom vášho dieťaťa o tom, či je preňho vhodná liečba blokátorom TNF α .

Autoimunitné ochorenie

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

Iné lieky a Hulio

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Vaše dieťa nemá používať Hulio s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept. Súbežné podávanie Hulia a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

Hulio sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce soli zlata), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a má pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní injekcie Hulia.
- Ak je vaša dcéra tehotná, myslí si, že je tehotná, alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa s jej lekárom o používaní tohto lieku.
- Hulio sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hulio sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaša dcéra dostávala Hulio 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 Hulio, ešte predtým, ako dieťa dostane ktorúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Hulio môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hulia sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Hulio obsahuje sodík a sorbitol

Každá naplnená injekčná striekačka Hulia obsahuje 19,1 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár vášho dieťaťa povedal, že vaše dieťa neznáša niektoré cukry, alebo ak mu bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa predtým, ako svojmu dieťaťu podáte tento liek.

Tento liek tiež obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hulio

Vždy používajte tento liek presne podľa pokynov lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. Ak si nie ste istý ktoroukoľvek inštrukciou alebo ak máte nejaké otázky, overte si to u lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Hulia, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Deti s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 20 mg nasledovaná 20 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 40 mg, nasledovaná 40 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg:
Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby (ako dve 20 mg injekcie v jeden deň) a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako štyri 20 mg injekcie v jeden deň), a potom 40 mg o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Obvyklý dávkovací režim je na začiatku liečby 80 mg (ako štyri 20 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako osem 20 mg injekcií v jeden deň alebo ako štyri 20 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako štyri 20 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg:

Zvyčajná dávka Hulio je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg (ako dve 20 mg injekcie v jeden deň), ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky. Hulio sa odporúča používať v kombinácii s metotrexátom.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Zvyčajná dávka Hulio je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky. Hulio sa odporúča používať v kombinácii s metotrexátom.

Spôsob a cesta podania

Hulio sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobný návod na podanie Hulio je uvedený v časti „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hulio, ako máte

Ak ste náhodne podali dieťaťu Hulio častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa 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 Hulio

Ak dieťaťu zabudnete podať injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Hulio čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku dieťaťu potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak vaše dieťa prestane používať Hulio

Rozhodnutie prestať používať Hulio prekonzultujte s lekárom vášho dieťaťa. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vášmu dieťaťu môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierne až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať bezodkladnú liečbu.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až 4 mesiace alebo dlhšie po poslednej injekcii Hulia.

Ihneď vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak sa u vášho dieťaťa objavia akékoľvek prejavy alergickej reakcie alebo zlyhávania srdca:

- rozsiahla vyrážka, žihľavka;
- opuch tváre, rúk alebo chodidiel;
- problémy s dýchaním alebo prehltnutím;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch chodidiel.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak spozorujete čokoľvek z nasledujúceho:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, slabosť, únava či kašeľ;
- príznaky problémov s nervovou sústavou, ako napríklad mravčenie, trpnutie, dvojité videnie alebo slabosť v ruke či nohe;
- príznaky rakoviny kože, ako napríklad hrčka alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané prejavy a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť kostí a svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane zápalu žalúdka a čriev);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie v ústnej dutine (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavného systému;
- infekcie močových ciest;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- mierne alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia;
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú mravčenie, pichanie alebo trpnutie;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;

- zápal alebo opuch oka/očného viečka;
- vertigo (pocit točenia sa miestnosti);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly tepla;
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia, plynatosť, pálenie záhy;
- kyslosť/návrat žalúdočnej šťavy do úst;
- sicca syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst);
- tvorba modrín;
- svrbivá vyrážka;
- svrbenie, zápal kože (vrátane ekzému);
- lámanie nechťov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy (červená, šupinatá pokožka);
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- problémy s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- pomalé hojenie rán.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- 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;
- lymfóm (rakovina lymfatického systému);
- melanóm;
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasľavosť);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- cievna mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- nepravidelný srdcový tep;
- srdcové problémy, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene veľkej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- nadmerné množstvo tekutiny okolo pľúc;
- zápal podžalúdkovej žľazy;

- ťažkosti s prehĺtaním;
- edém tváre (opuch tváre);
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- stukovanie pečene (nahromadenie tuku v pečenných bunkách);
- nočné potenie;
- tvorba jaziev;
- nezvyčajný rozpad 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 1 000 osôb):

- leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň);
- závažná alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm – stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, nezvyčajné pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera/trhlina v čreve);
- hepatitída (zápal pečene);
- vzplanutie infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú celkový pocit choroby, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- zápalová kožná vyrážka;
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (častosť výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme fialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie kožnej vyrážky so svalovou slabosťou;
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

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. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hulio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/ /škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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 Hulio uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 8 týždňov – určite ju chráňte pred svetlom. Keď striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 8 týždňov alebo zlikvidovať**, a to aj vtedy, ak ste ju dali naspäť do chladničky.

Zaznamenajte si dátum, kedy 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 Hulio obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú: glutamát sodný, sorbitol, metionín, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie (pozri časť 2 – „Hulio obsahuje sodík a sorbitol“).

Ako vyzerá Hulio a obsah balenia

Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke sa dodáva ako sterilný roztok 20 mg adalimumabu rozpusteného v 0,4 ml priehľadného alebo jemne opalescenčného, bezfarebného až svetlo hnedožltého roztoku.

Naplnená injekčná striekačka Hulio sa skladá z plastovej injekčnej striekačky so zátkou a ihlou s krytom ihly. Každé balenie obsahuje 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Hulio je tiež dostupné vo forme injekčnej liekovky na použitie u pediatrických pacientov alebo naplneného pera.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írsko

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

Návod na použitie

Pozorne si prečítajte pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Lekár vášho dieťaťa, zdravotná sestra alebo iný zdravotnícky pracovník vám najprv ukážu, ako podávať naplnenú injekčnú striekačku Hulia. Ak niečomu nerozumiete, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo zdravotnú sestru.

Nepokúšajte sa podávať injekciu vášmu dieťaťu dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli tomu, ako to vykonať. Po riadnom zacvičení môžete injekciu vášmu dieťaťu podať sami alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo opatrovateľa.

Každá naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie a obsahuje jednu 20 mg dávku adalimumabu.

Roztok Hulia nemiešajte so žiadnymi inými liekmi.

Aby ste si lepšie zapamätali, v ktorý deň v týždni sa má Hulio podať, môže pomôcť zaznačenie do kalendára alebo denníka.

Pred začiatkom

Nájdete si tiché miesto s dobrým osvetlením, čistý a rovný pracovný povrch a nachystajte všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

Pomôcky, ktoré budete potrebovať:

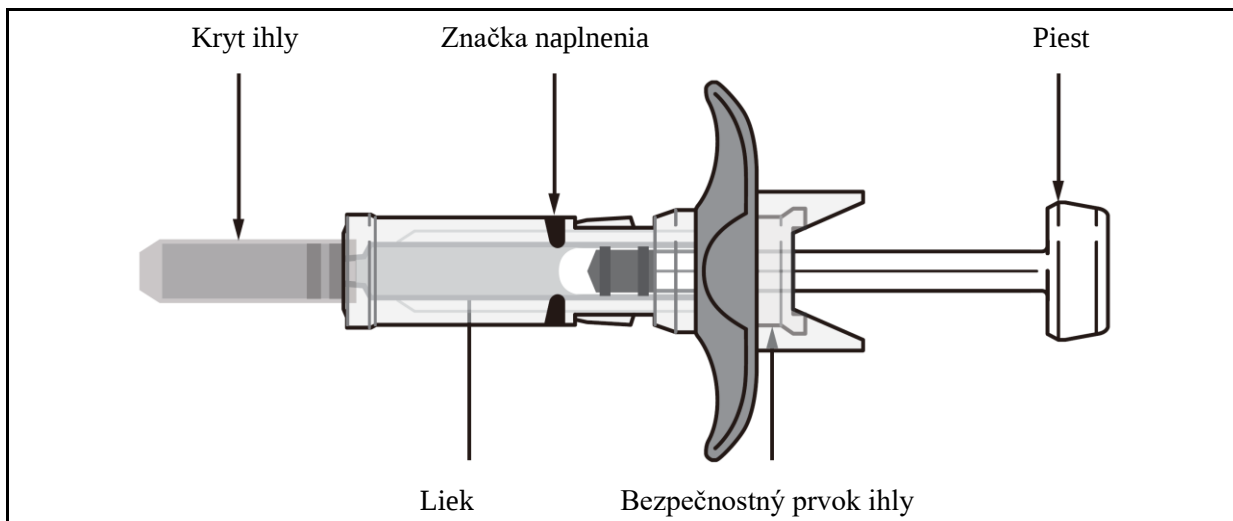
- 1 naplnená injekčná striekačka,
- 1 alkoholom napustený tampón (nie je obsiahnutý v balení Hulia),
- 1 nádoba na ostrý odpad (nie je obsiahnutá v balení Hulia),
- 1 gázový tampón alebo vatová guľôčka (nie je obsiahnutá v balení Hulia).

Ak nemáte všetky potrebné pomôcky, povedzte to svojej zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Príprava naplnenej injekčnej striekačky

Naplnené injekčné striekačky sa majú uchovávať v chladničke (medzi 2 °C až 8 °C).

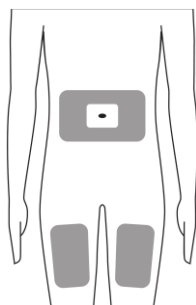
- Z chladničky vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku aspoň 30 minút pred tým, ako ju chcete použiť, aby jej obsah dosiahol izbovú teplotu.
 - Na zahriatie injekčnej striekačky NEPOUŽÍVAJTE iné zdroje tepla, ako napríklad mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu.
 - Po tom, ako injekčná striekačka dosiahne izbovú teplotu, NEDÁVAJTE ju späť do chladničky.
- Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na injekčnej striekačke.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú striekačku po dátume expirácie.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, že je liek na značke naplnenia alebo v jej blízkosti (aby ste videli tekutinu, môže byť potrebné jemné potrasenie) a či je tekutina priehľadná, bezfarebná a bez častíc.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú striekačku, ak liek nie je v blízkosti značky naplnenia.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú striekačku, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v ňom nachádzajú častice.



Podanie injekcie

Pri každom podaní naplnenej injekčnej striekačky Hulia dôsledne dodržujte tieto kroky:

Krok 1 – Vyberte a pripravte miesto podania injekcie



Brucho alebo stehná

Naplnená injekčná striekačka Hulia je určená na subkutánnu injekciu. Mala by sa vpichnúť do stehna alebo brucha.

Zakaždým by ste mali rotovať a meniť miesta podania injekcie a zostať pritom aspoň 3 cm od predtým použitého miesta.

Ak injekciu podávate do brucha, vyberte miesto, ktoré je aspoň 5 cm od pupka.

- Injekciu NEPODÁVAJTE do kože, ktorá je červená, tvrdá, s modrinou alebo citlivá.
- Injekciu NEPODÁVAJTE do jaziev ani strií.
- Ak má vaše dieťa psoriázu, injekciu NEPODÁVAJTE do žiadnych vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných ložísk či lézií.
- Injekciu NEPODÁVAJTE cez oblečenie. Vyhrňte odev, ktorý môže zavadzať v mieste podania injekcie.

Krok 2 – Umyte si ruky

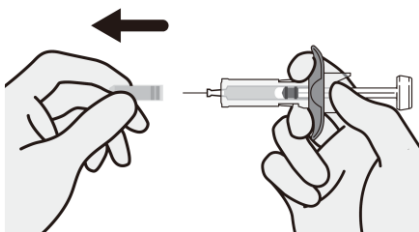
Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 3 – Pripravte miesto podania injekcie

Utrite pokožku na vybranom mieste podania injekcie alkoholom napusteným tampónom .

- Počkajte, kým pokožka sama uschne, nefúkajte na ňu.
- NEDOTÝKAJTE sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

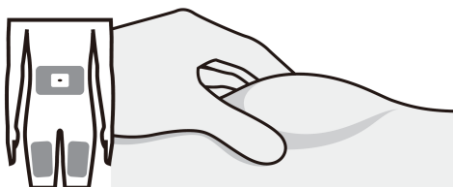
Krok 4 – Odstráňte kryt ihly



Vytiahnite kryt ihly priamo z injekčnej striekačky. Z ihly môže vytiecť pár kvapiek tekutiny, je to normálne. Je tiež normálne vidieť vzduchové bubliny.

- NEODSTRÁNJTE kryt ihly, kým nebudete pripravený podať injekciu.
- NEOTÁČAJTE ani neohýbajte kryt ihly počas jeho odstraňovania, môže to poškodiť ihlu.
- Nikdy sa NEDOTÝKAJTE piestu ani ho nestláčajte.
- NEVRACAJTE kryt ihly ani sa ihly nedotýkajte prstami. Nedovoľte, aby sa ihla niečoho dotkla.
- NEVYTŤLAČAJTE vzduchové bubliny.
- Ak vám injekčná striekačka po odstránení krytu spadne, NEPOUŽÍVAJTE ju.

Krok 5 – Stlačte a podržte miesto podania injekcie



Jemne stlačte miesto podania injekcie, aby ste vytvorili vyvýšenú oblasť a pevne túto oblasť podržte.

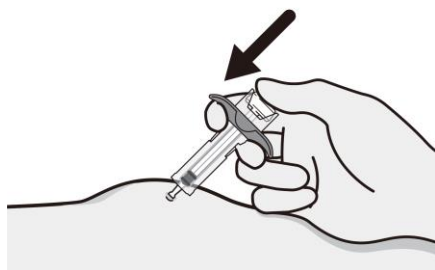
Krok 6 – Zasuňte ihlu do tohto miesta



Pod uhlom 45° voči miestu podania injekcie rýchlym pohybom (ako pri hode šípky) zasuňte celú ihlu do miesta podania injekcie.

Dávajte pozor, aby ste nezasunuli ihlu tak, že by ste sa trafili do prstov držiacich miesto vpichu.

Krok 7 – Podajte injekciu Hulia

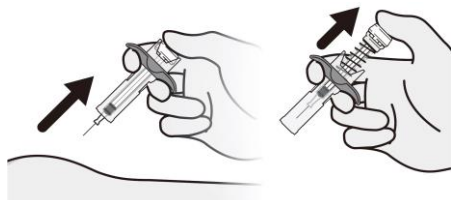


Po úplnom zavedení ihly pustite oblasť, ktorú stláčate.

Pomaly stláčajte piest, kým nebude **podaný úplne celý liek** a injekčná striekačka nebude prázdna.

- Ak piest nie je stlačený úplne dole, bezpečnostný prvok sa neaktivuje, aby skryl ihlu.
- Počas podávania injekcie NEHÝBTE, nekrúťte ani neotáčajte injekčnou striekačkou.

Krok 8 – Koniec podávania injekcie, vytiahnite injekčnú striekačku



Vytiahnite injekčnú striekačku z miesta podania injekcie pod rovnakým uhlom, ako bola zavedená, a uvoľnite svoj palec z piestu.

Každá naplnená injekčná striekačka má bezpečnostný prvok, ktorý zatiahne a zakryje ihlu po uvoľnení piestu. Ak sa ihla nezatiahne, použitú injekčnú striekačku opatrne umiestnite do nádoby na ostrý odpad, aby ste predišli zraneniu.

Ak po injekcii dôjde k jemnému krvácaniu z miesta podania injekcie, na kožu jemne na pár sekúnd pritlačte gázu alebo vatovýgúľočku – NETRITE miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, zakryte miesto podania injekcie náplast'ou.

Krok 9 – Likvidácia injekčnej striekačky a krytu

Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku a uzáver do nádoby určenej na likvidáciu ostrého odpadu.

U svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti si overte, ako správne zlikvidovať naplnenú nádobu na ostrý odpad.

- Injekčnú striekačku NEPOUŽÍVAJTE opakovane.
- Injekčnú ihlu znova NEZAKRÝVAJTE.
- Nádobu na ostrý odpad NEVYHADZUJTE do odpadkového koša v domácnosti.
- Použitú nádobu na ostrý odpad NERECYKLUJTE.
- Nádobu na ostrý odpad vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.



Písomná informácia pre používateľa

Hulio 40 mg/0,8 ml injekčný roztok adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré potrebujete vedieť skôr, ako vaše dieťa začne používať Hulio a počas liečby Huliom. Informačnú kartu pacienta majte vy alebo vaše dieťa vždy pri sebe a takisto 4 mesiace po poslednom podaní injekcie Hulia vášmu dieťaťu.
- 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 vášho dieťaťa 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 Hulio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podáte Hulio
3. Ako používať Hulio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hulio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hulio a na čo sa používa

Hulio obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý pôsobí na imunitný (ochranný) systém vášho tela.

Hulio je určené na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u detí vo veku 2 – 17 rokov;
- artritída spojená s entezitídou u detí vo veku 6 – 17 rokov;
- Crohnova choroba u detí vo veku 6 – 17 rokov,
- ložisková psoriáza u detí vo veku 4 – 17 rokov;
- hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku 12 – 17 rokov;
- ulcerózna kolitída u detí vo veku 6 – 17 rokov;
- chronická neinfekčná uveitída u detí vo veku 2 – 17 rokov, ktorá postihuje prednú časť oka.

Liečivo Hulio, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

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

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa zvyčajne prvýkrát objavujú v detstve.

Hulio sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na liečbu jeho/jej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hulio.

Crohnova choroba u pediatrických pacientov

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu Crohnovej choroby u detí vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najprv dostať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, vaše dieťa dostane na zmiernenie prejavov a príznakov jeho/jej Crohnovej choroby Hulio.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebnistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hulio sa používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lieky podávané na kožu a liečba UV žiarením neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich pacientov

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hulio sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Hulio môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Pacienti môžu najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, pacienti dostanú Hulio.

Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie hrubého čreva. Hulio sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ulceróznej kolitídy u detí vo veku 6 až 17 rokov. Vaše dieťa môže najskôr dostať iné lieky. Ak tieto lieky nebudú dostatočne účinkovať, vaše dieťa dostane Hulio na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia.

Chronická neinfekčná uveitída, postihujúca prednú časť oka

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hulio pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hulio sa používa na liečbu detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podáte Hulio

Nepodávajte Hulio

- Ak je vaše dieťa alergické na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak má vaše dieťa závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy (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 závažné alebo závažné zlyhávanie srdca. 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 lekárnika predtým, ako začnete používať Hulio.

Alergické reakcie

Ak má vaše dieťa alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, chrčanie, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte mu ďalšiu injekciu Hulia a ihneď kontaktujte lekára vášho dieťaťa, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.

Infekcie

- Ak má vaše dieťa infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom vášho dieťaťa predtým, ako začne používať Hulio. Ak si nie ste istý, kontaktujte lekára vášho dieťaťa.
- V priebehu liečby Huliom môže vaše dieťa ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak má vaše dieťa problémy s pľúcami. Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, parazitmi alebo baktériami alebo inými neobvyklými pôvodcami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vášho dieťaťa môže odporučiť dočasné pozastavenie liečby Huliom.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, lekár vaše dieťa vyšetrí pred začiatkom liečby Huliom na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude zahŕňať dôkladné zhodnotenie prekonaných ochorení vášho dieťaťa a príslušné kontrolné testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie a výsledky týchto vyšetrení sa zaznačia do informačnej karty pacienta vášho dieťaťa. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa v minulosti prekonalo tuberkulózu alebo bolo v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť v priebehu liečby, aj keď vaše dieťa dostalo preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vášho dieťaťa objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, malátnosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi vášho dieťaťa.

Cestovateľské/návratné infekcie

- Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak bývate v oblastiach s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, alebo do takých oblastí cestujete.
- Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak sa u neho v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Informujte lekára vášho dieťaťa, ak je vaše dieťa nosičom vírusu hepatitídy B (HBV) alebo ak má aktívnu HBV, alebo ak si myslíte, že mohlo dostať HBV. Lekár vášho dieťaťa vyšetří vaše dieťa na prítomnosť HBV. Adalimumab môže znova aktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak vaše dieťa užíva iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Chirurgický zákrok alebo zubnolekársky zákrok

- Ak má vaše dieťa naplánovaný chirurgický alebo zubnolekársky zákrok, informujte lekára, že vaše dieťa užíva Hulia. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie užívania Hulia.

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 Huliom alebo v nej pokračovať. Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo trpnutie alebo mravčenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte lekárovi.

Očkovanie

- Niektoré očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií či vírusov, ktoré môžu spôsobovať infekcie, a nemajú sa podávať počas používania Hulia.
- Predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to s jeho lekárom.
- Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Huliom.
- Ak ste boli počas tehotenstva liečení Huliom, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až do piatich mesiacov od poslednej dávky Hulia, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva užívali Hulia, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Zlyhávanie srdca

- Je dôležité, aby ste informovali lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa malo alebo má vážne problémy so srdcom. Ak má vaše dieťa mierne zlyhávanie srdca a je liečené Huliom, lekár musí pozorne sledovať stav zlyhávania srdca. Ak sa uňho vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhávania srdca (napr. dýchavičnosť alebo opuch chodidiel), musíte ihneď kontaktovať lekára vášho dieťaťa.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie alebo bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných blokátorov TNF α sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakoviny, ktoré postihujú krvinky a kostnú dreň). Ak vaše dieťa užíva Hulia, môže sa u neho zvýšiť riziko výskytu lymfómu,

leukémie alebo iných nádorov. U niektorých pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprín alebo merkaptopurín. Informujte lekára vášho dieťaťa v prípade, že vaše dieťa užíva spolu s Huliom azatioprín alebo merkaptopurín.

- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab 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 vášho dieťaťa.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) sa pri liečbe iným blokátorom TNF α hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak má vaše dieťa CHOCOP alebo ak veľa fajčí, poraďte sa s lekárom vášho dieťaťa o tom, či je preňho vhodná liečba blokátorom TNF α .

Autoimunitné ochorenie

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

Iné lieky a Hulio

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Vaše dieťa nemá používať Hulio s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept. Súbežné podávanie Hulia a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

Hulio sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce soli zlata), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Tehotenstvo a dojčenie

- Vaša dcéra by mala zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránila otehotneniu, a má pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní injekcie Hulia.
- 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.
- Hulio sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodenej chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hulio sa môže používať počas dojčenia.
- Ak vaša dcéra dostávala Hulio 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 Hulio, ešte predtým, ako dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku. Ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hulio môže mať mierny vplyv na schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hulia sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Hulio obsahuje sodík a sorbitol

Každá injekčná liekovka Hulia obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám lekár vášho dieťaťa povedal, že vaše dieťa neznáša niektoré cukry, alebo ak mu bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa predtým, ako vaše dieťa použije alebo dostane tento liek.

Tento liek tiež obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hulio

Vždy používajte tento liek presne podľa pokynov lekára vášho dieťaťa alebo lekárničky. Ak si nie ste istý ktoroukoľvek inštrukciou alebo ak máte nejaké otázky, overte si to u lekára alebo lekárničky. Lekár môže predpísať inú silu Hulia, ak vaše dieťa potrebuje inú dávku.

Deti a dospievajúci s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg:
Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a potom 40 mg o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac:
Obvyklý dávkovací režim je na začiatku liečby 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár vášho dieťaťa môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 20 mg nasledovaná 20 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 40 mg, nasledovaná 40 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich (vo veku od 12 do 17 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg)

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od prvej dávky. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň počas liečby Huliom dieťaťu umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg:

Zvyčajná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Zvyčajná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej dávky.

Pre pacientov, ktorým je predpísaná plná 40 mg dávka Hulia, sú tiež u vášho lekárnika dostupné 40 mg naplnené pero a 40 mg naplnená injekčná striekačka.

Spôsob a cesta podávania

Hulio sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobný návod na podanie Hulia je uvedený v časti „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hulia, ako máte

Ak ste náhodne podali Hulio častejšie, ako máte, zavolajte lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi a vysvetlite im, že dieťaťu bolo podané viac lieku ako je odporúčané. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku alebo liek, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hulio

Ak zabudnete podať vášmu dieťaťu injekciu, musíte mu podať nasledujúcu dávku Hulia čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku potom vášmu dieťaťu podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

Ak vaše dieťa prestane užívať Hulio

Rozhodnutie prestať používať Hulio je potrebné prekonzultovať s lekárom vášho dieťaťa. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vášmu dieťaťu môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierne až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať bezodkladnú liečbu.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hulia.

Ihneď vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak sa u vášho dieťaťa objavia akékoľvek prejavy alergickej reakcie alebo zlyhávania srdca:

- rozsiahla vyrážka, žihľavka;
- opuch tváre, rúk alebo chodidiel;
- problémy s dýchaním alebo prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch chodidiel;
- bledá pleť, závrat, pretrvávajúca horúčka, ľahká tvorba modrín alebo ľahko vznikajúce krvácanie.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, slabosť, únava či kašeľ;
- príznaky problémov s nervovou sústavou, ako napríklad mravčenie, tŕpnutie, dvojité videnie alebo slabosť v ruke či nohe;
- príznaky rakoviny kože, ako napríklad hrčka alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané prejavy a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);

- infekcie dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, infekcie hrdla, zápalu pľúc);
- výsledky krvných testov mimo normy;
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť kostí a svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane zápalu žalúdka a čriev);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie v ústnej dutine (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavného systému;
- infekcie močových ciest;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- mierne alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia;
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú mravčenie, pichanie alebo tŕpnutie;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal alebo opuch oka/očného viečka;
- vertigo (pocit točenia sa miestnosti);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly tepla;
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia, plynatosť, pálenie záhy;
- kyslosť/návrat žalúdočnej šťavy do úst;
- sicca syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst);
- tvorba modrín;
- svrbivá vyrážka;
- svrbenie, zápal kože (vrátane ekzému);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy (červená, šupinatá pokožka);
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- problémy s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;

- pomalé hojenie rán.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- 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;
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- melanóm;
- lymfóm (rakovina lymfatického systému);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasľavosť);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- cievna mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- nepravidelný srdcový tep;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- nadmerné množstvo tekutiny okolo pľúc;
- zápal podžalúdkovej žľazy;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- zápal žlčníka, žlčníkové kamene;
- tuk v pečeni (nahromadenie tuku v pečenných bunkách);
- nočné potenie;
- tvorba jaziev;
- nezvyčajný rozpad 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 1 000 osôb):

- leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň);
- závažná alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm – stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, nezvyčajné pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela);
- infarkt myokardu (zastavenie činnosti srdca);
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera/trhlina v čreve);
- hepatitída (zápal pečene);
- vzplanutie infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm;
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- zápalová kožná vyrážka;
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (častosť výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme fialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie kožnej vyrážky so svalovou slabosťou;
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa alebo na lekárnik. 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**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hulio

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený **na štítku/škatuli po** EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

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 Hulio obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú: glutamát sodný, sorbitol, metionín, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie (pozri časť 2 – „Hulio obsahuje sodík a sorbitol“).

Ako vyzerá Hulio a obsah balenia

Hulio 40 mg injekčný roztok v injekčnej liekovke sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml priehľadného alebo jemne opalescenčného bezfarebného až svetlo hnedožltého roztoku.

Injekčná liekovka Hulia je sklenená s gumovou zátkou. Hulio sa dodáva ako balenia obsahujúce 1 alebo 2 škatuľky. Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku, 1 sterilnú injekčnú striekačku, 1 sterilnú ihlu, 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku a 2 alkoholom napustené tampóny.

Hulio je tiež dostupné ako naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36
Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
DUBLIN
Írsko
D13 R20R

Výrobca

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írsko

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

Návod na použitie

Pozorne si prečítajte pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Lekár vášho dieťaťa, zdravotná sestra alebo iný zdravotnícky pracovník vám ukážu, ako pripraviť injekciu a podať ju vášmu dieťaťu. Tiež vám povedia predpísané množstvo (objem).

Nepokúšajte sa podávať injekciu vášmu dieťaťu dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli tomu, ako to vykonať. Po riadnom zacvičení môžete injekciu vášmu dieťaťu podať sami alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo opatrovateľa.

Každá injekčná liekovka obsahuje 40 mg dávku adalimumabu.

S roztokom Hulia nemiešajte žiadne iné lieky v rovnakej injekčnej striekačke alebo injekčnej liekovke.

Aby ste si lepšie zapamätali, v ktorý deň sa má Hulio podať, môže pomôcť zaznačenie do kalendára alebo denníka.

Pred začiatkom

Uistite sa, že viete predpísané množstvo. Ak to neviete, ZASTAVTE TU a opýtajte sa lekára vášho dieťaťa.

Nájdete si tiché miesto s dobrým osvetlením, čistý a rovný pracovný povrch a nachystajte všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

Pomôcky, ktoré budete potrebovať:

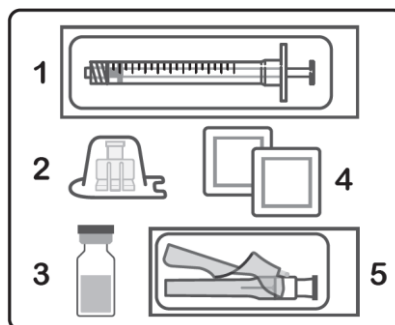
- 1 škatuľka s injekčnou liekovkou Hulia na použitie u pediatrických pacientov,
- 1 nádoba na ostrý odpad (nie je obsiahnutá v balení Hulia),
- 1 gázový tampón alebo vatová guľôčka (nie je obsiahnutá v balení Hulia).

Ak nemáte všetky potrebné pomôcky, povedzte to svojej zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Príprava injekcie Hulia

Každá škatuľka s jednou injekčnou liekovkou bude obsahovať:

- 1 injekčnú striekačku (1),
- 1 adaptér injekčnej liekovky (2),
- 1 injekčnú liekovku roztoku Hulia (3),
- 2 alkoholom napustené tampóny (4),
- 1 ihlu (5).



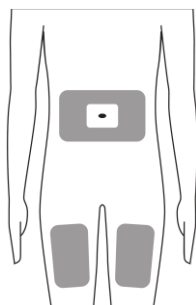
Balenia Hulia sa majú uchovávať v chladničke (medzi 2 až 8 °C), kým nebudú potrebné na použitie.

- Z chladničky vyberte jednu škatuľku s injekčnou liekovkou aspoň 30 minút pred tým, ako ju chcete použiť, aby jej obsah dosiahol izbovú teplotu. Ak je v balení Hulia ešte ďalšia škatuľka na ďalšiu injekciu, ihneď ju dajte naspäť do chladničky.
 - Na zahriatie injekčnej liekovky NEPOUŽÍVAJTE iné zdroje tepla, ako napríklad mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu.
 - Po tom, ako injekčná liekovka dosiahne izbovú teplotu, NEDÁVAJTE ju späť do chladničky.
- Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na injekčnej liekovke.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú liekovku po dátume expirácie.
- Skontrolujte, že je roztok v injekčnej liekovke číry, bezfarebný a neobsahuje žiadne častice.
 - Injekčnú liekovku NEPOUŽÍVAJTE, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v ňom nachádzajú častice.

Podanie injekcie

Pri každom podaní injekcie Hulio dôsledne dodržujte tieto kroky:

Krok 1 – Vyberte a pripravte miesto podania injekcie



Brucho alebo stehná

Hulio sa podáva vo forme subkutánnej injekcie. Malo by sa vpichnúť do stehna alebo brucha.

Zakaždým by ste mali rotovať a meniť miesta podania injekcie a zostať pritom aspoň 3 cm od predtým použitého miesta.

Ak ho podávate do brucha, vyberte miesto, ktoré je aspoň 5 cm od pupku.

- Injekciu NEPODÁVAJTE do kože, ktorá je červená, tvrdá, s modrinou alebo citlivá.
- Injekciu NEPODÁVAJTE do jaziev ani strií.
- Ak má vaše dieťa psoriázu, injekciu NEPODÁVAJTE do žiadnych vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných ložisk či lézií.
- Injekciu NEPODÁVAJTE cez oblečenie. Vyhrňte odev, ktorý môže zavadzať v mieste podania injekcie.

Krok 2 – Umyte si ruky

Dôkladne si mydlom a vodou umyte ruky.

Príprava dávky Hulio na injekčné podanie

Krok 3 – Čiastočne otvorte balenie injekčnej striekačky a ihly



Čiastočne otvorte balenie injekčnej striekačky od konca bližšie k bielemu piestu. Pootvorte priesvitný obal striekačky tak, aby ste odkryli jej biely piest, ale NEVYBERAJTE injekčnú striekačku z obalu.

Čiastočne otvorte balenie ihly od konca bližšie k žltému konektoru injekčnej striekačky. Pootvorte priesvitný obal striekačky tak, aby ste odkryli žltý konektor, ale NEVYBERAJTE ihlu z obalu.

Krok 4 – Otvorte uzáver injekčnej liekovky a utrite jej zátku

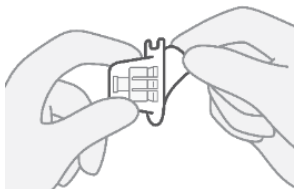


Odstráňte biely plastový vrchnák injekčnej liekovky, aby ste odkryli zátku.

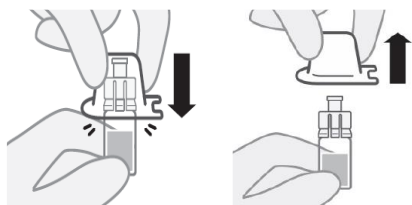
Použite jeden z alkoholom napustených tampónov na utretie zátky a potom injekčnú liekovku umiestnite na rovný povrch.

- Po očistení zátky sa jej už NEDOTÝKAJTE.

Krok 5 – Pripojte adaptér na injekčnú liekovku k injekčnej liekovke



Pootvorte obal adaptéra na injekčnú liekovku, ale **NEVYBERAJTE** ho z obalu.

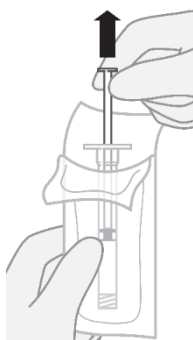


Pripevnite adaptér, ktorý je stále umiestnený v priesvitnom obale, na injekčnú liekovku, na zátku injekčnej liekovky pritlačením adaptéra smerom na injekčnú liekovku, až kým nezapadne na svoje miesto.

Keď ste si istý, že je adaptér pripevnený na injekčnú liekovku, odnímate z neho obal.

Jemne položte injekčnú liekovku spojenú s adaptérom na rovnú pracovnú plochu. Dávajte pozor, aby injekčná liekovka nespadla.

Krok 6 – Potiahnite piest na úroveň dávky + 0,1 ml

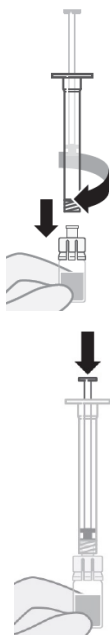


Uchopte injekčnú striekačku za neodkrytú časť a **POMALY** vyťahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku (napr., ak je predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml).

NEVYTIAHNITE biely piest úplne von z injekčnej striekačky.

- Ak vytiahnete biely piest von z injekčnej striekačky, odhodte injekčnú striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa Hulia o náhradu. **NEVKLADAJTE** biely piest naspäť do injekčnej striekačky.

Krok 7 – Pripojte injekčnú striekačku k adaptéru na injekčnú liekovku a zatlačte piest



Uchopte injekčnú striekačku za časť, na ktorej je znázornená stupnica, a vytiahnite ju z obalu.

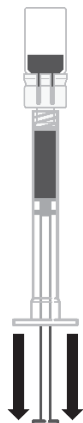
- **NECHYTAJTE** injekčnú striekačku za biely piest.

Vložte špičku injekčnej liekovky do adaptéra na injekčnú liekovku a otáčajte ho v smere hodinových ručičiek, kým nebude pevne pripojený.

- **NEPRETOČTE** závit.

Zatlačte piest úplne nadol. Tento krok je dôležitý na odobratie presnej dávky.

Krok 8 – Potiahnite piest, aby ste nabrali dávku + 0,1 ml



Nechajte piest stlačený a otočte injekčnú striekačku pripojenú k injekčnej liekovke hore dnom.

POMALY ťahajte piest, aby ste natiahli roztok Hulia do injekčnej striekačky. Vytiahujte biely piest o 0,1 ml nad predpísanú dávku (napr., ak je predpísaná dávka 0,5 ml, vytiahnite biely piest po hranicu 0,6 ml).

Objem predpísanej dávky nastavíte v ďalšom kroku.



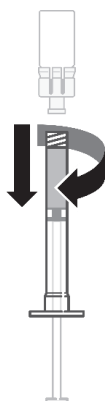
Ak sú v injekčnej striekačke vzduchové bubliny, zatlačte piest úplne nadol, aby ste vytlačili roztok späť do injekčnej liekovky.

Zopakujte tento krok, aby ste do injekčnej striekačky znova natiahli roztok. Piest vyťahujte POMALY.

Ak v roztoku stále vidíte nejaké vzduchové bubliny, môžete zopakovať tento proces až 3-krát.

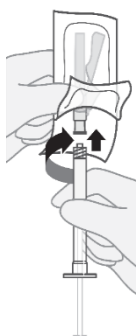
- NECHYTAJTE injekčnú striekačku za piest.
- NETRASTE injekčnou striekačkou.
- Ak vytiahnete biely piest von z injekčnej striekačky, odhodte injekčnú striekačku a požiadajte svojho poskytovateľa Hulia o náhradu. NEVKLADAJTE biely piest naspäť do injekčnej striekačky.

Krok 9 – Odpojte injekčnú striekačku od adaptéra na injekčnú liekovku a pripojte ihlu



Odpojte adaptér injekčnej liekovky od injekčnej striekačky tak, že adaptérom pootočíte.

- NEDOTÝKAJTE SA vrchu injekčnej striekačky.
- NECHYTAJTE injekčnú striekačku za biely piest.

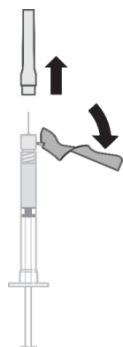


K injekčnej striekačke pripojte ihlu vložením špičky injekčnej striekačky do žltého konektora injekčnej striekačky na ihle. Otáčajte injekčnou striekačkou, kým nebude ihla pevne pripojená.

- Keď bude injekčná striekačka pevne pripojená k ihle, odstráňte priesvitný obal ihly.

Príprava dávky

Krok 10 – Odstráňte ružový kryt ihly a odstráňte uzáver ihly



Podržte injekčnú striekačku ihlou smerom nahor.
Odstráňte ružový kryt ihly a odstráňte uzáver ihly potiahnutím rovno nahor. NEOTÁČAJTE uzáverom ihly.

- NEDOTÝKAJTE SA injekčnej ihly.
- NEVRACAJTE uzáver ihly späť na ihlu, keď ste ho už odstránili.

Krok 11 – Overte a nastavte predpísanú dávku

Držte injekčnú striekačku vo výške očí ihlou smerom nahor, aby ste dobre videli na množstvo roztoku.

Znova skontrolujte lekársky predpis, aby ste vedeli správne predpísané množstvo.

Jemne vtlačajte piest do injekčnej striekačky, až kým injekčná striekačka nebude obsahovať predpísané množstvo. Pri zatláčaní piestu môže z ihly vytekať nadmerný roztok. Dávajte pozor, aby ste si ho nevstrekli do oka.

Jemne položte injekčnú striekačku na čistú, rovnú plochu.

- NEUTIERAJTE ihlu ani injekčnú striekačku.

Podávanie injekcie Hulia

Krok 12 – Pripravte miesto podania injekcie

Utrite pokožku na vybranom mieste podania injekcie novým alkoholom napusteným tampónom.

- Počkajte, kým pokožka sama uschne, nefúkajte na ňu.
- NEDOTÝKAJTE sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

Krok 13 – Stlačte miesto podania injekcie

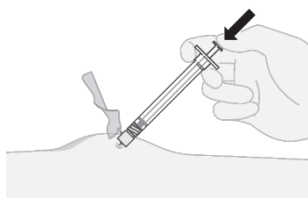


Jemne stlačte očistené miesto kože a pevne ho pridržite.



Pod uhlom 45° voči miestu podania injekcie rýchlym krátkym pohybom zatlačte celú ihlu do kože.

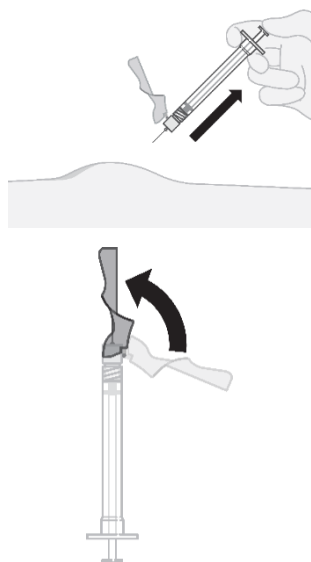
Krok 14 – Stlačením piestu vpichnete roztok



Pustite stlačenú kožu.

Stlačte biely piest striekačky a vstrekuje roztok Hulia, kým sa injekčná striekačka nevyprázdni.

Krok 15 – Koniec podávania injekcie, vyberte injekčnú striekačku, nasad'te uzáver ihly



Keď je injekčná striekačka prázdna, vyberte ju spolu s ihlou von z kože.

Ak po injekcii dôjde k jemnému krvácaniu z miesta podania injekcie, jemne na pár sekúnd pritlačte gázu alebo vatový tampón na toto miesto.

- NEMASÍRUJTE miesto vpichu.

Opatrne nasad'te ružový uzáver ihly na ihlu a zacvaknite ho na miesto. Položte injekčnú striekačku so zakrytou ihlou na pracovný povrch.

- NEDÁVAJTE priehľadný uzáver naspäť na ihlu.

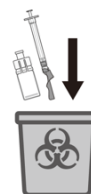
Odstránenie pomôcok

Krok 16 – Likvidácia injekčnej striekačky a ihly

Každá injekčná liekovka, injekčná striekačka, adaptér na injekčnú liekovku a ihla sú len na jednorazové použitie. NIKDY sa nesmú používať opakovane.

Použitá injekčná striekačka, ihla, injekčná liekovka a adaptér na injekčnú liekovku sa majú po použití umiestniť do nádoby na ostrý odpad.

- Nádobu na ostrý odpad NEVYHADZUJTE do odpadkového koša v domácnosti.
- Použitú nádobu na ostrý odpad NERECYKLUJTE.
- Nádobu na ostrý odpad vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Všetky ostatné použité predmety a prázdne obaly odhod'te do bežného domáceho odpadu.



Písomná informácia pre používateľa

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Huliom a počas liečby Huliom. Informačnú kartu pacienta majte vždy pri sebe a takisto 4 mesiace po poslednom podaní injekcie Hulio.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Hulio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hulio
3. Ako používať Hulio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hulio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hulio a na čo sa používa

Hulio obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý pôsobí na imunitný (ochranný) systém vášho tela.

Hulio je určené na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení:

- reumatoidná artritída;
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída;
- artritída spojená s entezitídou;
- ankylozujúca spondylitída;
- axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy;
- psoriatická artritída;
- psoriáza;
- hidradenitis suppurativa;
- Crohnova choroba;
- ulcerózna kolitída;
- neinfekčná uveitída u dospelých a detí.

Liečivo Hulio, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

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

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hulio sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hulio.

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

Hulio môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Hulio sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár uváži, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotné Hulio.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia kĺbov, ktoré sa prvýkrát zvyčajne objavujú v detstve.

Hulio sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na liečbu vašej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hulio.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Hulio sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Hulio.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov pri lupienke (psoriáze).

Hulio sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Hulio môže spomaľovať poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hulio sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hulio sa tiež používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lieky podávané na kožu a liečba UV žiarením neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhodobé a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hulio sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Hulio môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete Hulio.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hulio.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Hulio.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hulio pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hulio sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka,
- detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hulio

Nepoužívajte Hulio

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne závažné alebo závažné zlyhávanie srdca. 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 Hulio.

Alergické reakcie

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

Infekcie

- Ak máte infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Huliom. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Huliom môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je vaša funkcia pľúc znížená. Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, parazitmi alebo baktériami alebo inými neobvyklými pôvodcami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné pozastavenie liečby Huliom.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Huliom na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude zahŕňať dôkladné zhodnotenie prekonaných ochorení a príslušné kontrolné testy (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi.

Cestovateľské/návratné infekcie

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár vás vyšetrí na prítomnosť HBV. Adalimumab môže znova aktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Pacienti starší ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Huliom náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Huliom mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický zákrok alebo zubnolekársky zákrok

- Ak máte naplánovaný chirurgický alebo zubnolekársky zákrok, povedzte lekárovi, že používate Hulio. Váš lekár môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Huliom.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov), ako je skleróza multiplex, lekár rozhodne, či máte začať liečbu Huliom alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo trpnutie alebo mravčenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Niektoré očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií či vírusov, ktoré môžu spôsobovať infekcie, a nemajú sa podávať počas používania Hulio.
- Predtým, ako dostanete akúkoľvek očkovaciu látku, konzultujte to s vaším lekárom.
- Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Huliom.
- Ak ste boli počas tehotenstva liečení Huliom, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až do piatich mesiacov od poslednej dávky Hulio, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva užívali Hulio, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek očkovaciu látku.

Zlyhávajúce srdce

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne zlyhávajúce srdce a ste liečení Huliom, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho zlyhávania srdca. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhávania srdca (napr. dýchavičnosť alebo opuch chodidiel), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie alebo bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakoviny, ktoré postihujú krvinky a kostnú dreň). Ak používate Hulio, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U niektorých pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprín alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Huliom azatioprín alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab 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 (CHOP) sa pri liečbe iným blokátorom TNF α hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm.

Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba blokátorom TNF α .

Autoimunitné ochorenie

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Hulio deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a chronickou neinfekčnou uveitídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Nedávajte Hulio deťom s artritídou spojenou s entezitídou a Crohnovou chorobou, ktoré sú mladšie ako 6 rokov.
- Nedávajte Hulio deťom s ložiskovou psoriázou, ktoré sú mladšie ako 4 roky.
- Nedávajte Hulio deťom s hidradenitis suppurativa, ktoré sú mladšie ako 12 rokov.
- Nepoužívajte 40 mg naplnenú injekčnú striekačku, ak sa odporúčajú iné dávky ako 40 mg.

Iné lieky a Hulio

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

Nemali by ste používať Hulio s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept. Súbežné podávanie Hulio a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Hulio sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce soli zlata), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

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 injekcie Hulio.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hulio sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hulio sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hulio 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 Hulio ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku (ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hulio môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hulio sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Hulio obsahuje sodík a sorbitol

Každá naplnená injekčná striekačka Hulia obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) použijete alebo dostanete tento liek.

Tento liek tiež obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hulio

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Hulia, ak potrebujete inú dávku.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Obvyklá dávka u dospelých s týmito stavmi je 40 mg adalimumabu podávaných každé dva týždne ako jedna dávka.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Huliom sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár uváži, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotné Hulio.

Ac máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Huliom metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Hulia si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 20 mg nasledovaná 20 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 40 mg nasledovaná 40 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v rovnaký deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Hidradenitis suppurativa u dospievajúcich vo veku od 12 do 17 rokov, s hmotnosťou aspoň 30 kg

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná 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 táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať vášmu dieťaťu postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúcich o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebný rýchlejší účinok, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg:

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí vyžadujú dávku menšiu ako 40 mg, by mali používať Hulio vo forme 20 mg injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke alebo 40 mg injekčnej liekovky.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Hulia u dospelých s ulceróznou kolitídou je na začiatku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o 2 týždne neskôr a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou postihujúcou zadnú časť oka

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Hulia si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hulia pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hulio sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg:

Zvyčajná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Zvyčajná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky.

U pacientov, ktorým je predpísaná nižšia dávka ako 40 mg, by sa mal použiť Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo injekčný roztok Hulia 40 mg/0,8 ml v injekčnej liekovke (dostupné u lekárniaka).

Spôsob a cesta podávania

Hulio sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobný návod na podanie Hulia je uvedený v časti „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hulia, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hulio častejšie, ako máte, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste si podali viac lieku, ako je odporúčané. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hulio

Ak si zabudnete podať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hulia 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 Hulio

Rozhodnutie prestať používať Hulia prekonzultujte so svojím lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierne až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať bezodkladnú liečbu.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hulia.

Ihneď vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alergickej reakcie alebo zlyhávania srdca:

- rozsiahla vyrážka, žihľavka;
- opuch tváre, rúk alebo chodidiel;
- problémy s dýchaním alebo prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch chodidiel;
- bledá pleť, závrat, pretrvávajúca horúčka, ľahká tvorba modrín alebo ľahko vznikajúce krvácanie.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, slabosť, únava či kašeľ;
- príznaky problémov s nervovou sústavou, ako napríklad mravčenie, trpnutie, dvojité videnie alebo slabosť v ruke či nohe;
- príznaky rakoviny kože, ako napríklad hrčka alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané prejavy a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, infekcie hrdla, zápalu pľúc);
- výsledky krvných testov mimo normy;
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť kostí a svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane zápalu žalúdka a čriev);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie v ústnej dutine (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavného systému;
- infekcie močových ciest;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- mierne alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia;
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú mravčenie, pichanie alebo trpnutie;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal alebo opuch oka či očného viečka;
- vertigo (pocit točenia sa miestnosti);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly tepla;
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia, plynatosť, pálenie záhy;
- kyslosť/návrat žalúdočnej šťavy do úst;
- sicca syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst);
- tvorba modrín;
- svrbivá vyrážka;
- svrbenie, zápal kože (vrátane ekzému);
- lámanie nechťov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy (červená, šupinatá pokožka);
- svalové kŕče;
- krv v moči;

- problémy s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- pomalé hojenie rán.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- 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);
- melanóm;
- lymfóm (rakovina lymfatického systému);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasľavosť);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- cievna mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- nepravidelný srdcový tep;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- nadmerné množstvo tekutiny okolo pľúc;
- zápal podžalúdkovej žľazy;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene;
- tuk v pečeni (nahromadenie tuku v pečenevých bunkách);
- nočné potenie;
- tvorba jaziev;
- nezvyčajný rozpad 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 osôb):

- leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň);
- závažná alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm – stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, nezvyčajné pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela);
- infarkt myokardu (zastavenie činnosti srdca);
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera/trhlina v čreve);
- hepatitída (zápal pečene);
- vzplanutie infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm;
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- zápalová kožná vyrážka;
- syndróm podobný lupusu;

- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (častosť výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme fialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie kožnej vyrážky so svalovou slabosťou;
- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

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**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hulio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/ škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku Hulio uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 8 týždňov – určite ju chráňte pred svetlom.

Ak už raz injekčnú striekačku vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ju použiť do 8 týždňov 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 Hulio obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú: glutamát sodný, sorbitol, metionín, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie (pozri časť 2 – „Hulio obsahuje sodík a sorbitol“).

Ako vyzerá Hudio a obsah balenia

Hudio 40 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke (injekcia) sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml priehľadného alebo jemne opalescenčného bezfarebného až svetlo hnedožltého roztoku.

Naplnená injekčná striekačka Hudio sa skladá z plastovej injekčnej striekačky so zátkou a ihlou s krytom ihly. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek s 2, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Hudio je tiež dostupné vo forme injekčnej liekovky na použitie u pediatrických pacientov alebo naplneného pera.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írsko

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

Návod na použitie

Pozorne si prečítajte pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár, zdravotná sestra alebo iný zdravotnícky pracovník vám najprv ukážu, ako podávať naplnenú injekčnú striekačku Hulia. Ak niečomu nerozumiete, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si môžete injekciu podať sám/sama alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo opatrovateľa.

Každá naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie a obsahuje jednu 40 mg dávku adalimumabu.

Roztok Hulia nemiešajte so žiadnymi inými liekmi.

Aby ste si lepšie zapamätali, v ktorý deň v týždni sa má Hulia podať, môže pomôcť zaznačenie do kalendára alebo denníka.

Pred začiatkom

Nájdete si tiché miesto s dobrým osvetlením, čistý a rovný pracovný povrch a nachystajte všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

Pomôcky, ktoré budete potrebovať:

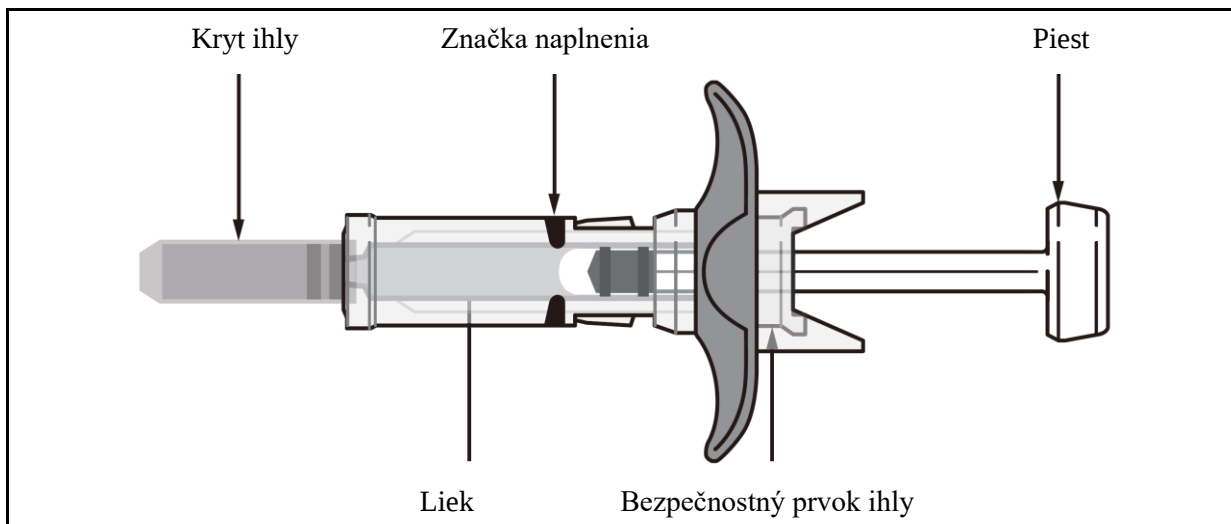
- 1 naplnená injekčná striekačka,
- 1 alkoholom napustený tampón (nie je obsiahnutý v balení Hulia),
- 1 nádoba na ostrý odpad (nie je obsiahnutá v balení Hulia),
- 1 gázový tampón alebo vatová guľôčka (nie je obsiahnutá v balení Hulia).

Ak nemáte všetky potrebné pomôcky, povedzte to svojej zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Príprava naplnenej injekčnej striekačky

Naplnené injekčné striekačky sa majú uchovávať v chladničke (medzi 2 až 8 °C).

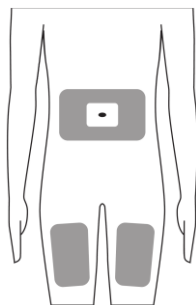
- Z chladničky vyberte jednu naplnenú injekčnú striekačku aspoň 30 minút pred tým, ako ju chcete použiť, aby jej obsah dosiahol izbovú teplotu.
 - Na zahriatie injekčnej striekačky NEPOUŽÍVAJTE iné zdroje tepla, ako napríklad mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu.
 - Po tom, ako injekčná striekačka dosiahne izbovú teplotu, NEDÁVAJTE ju späť do chladničky.
- Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na injekčnej striekačke.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú striekačku po dátume expirácie.
- Skontrolujte injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, že je liek na značke naplnenia alebo v jej blízkosti (aby ste videli tekutinu, môže byť potrebné jemné potrasenie) a či je tekutina priehľadná, bezfarebná a bez častíc.
 - NEPOUŽÍVAJTE injekčnú striekačku, ak liek nie je v blízkosti značky naplnenia.
 - Injekčnú striekačku NEPOUŽÍVAJTE, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v ňom nachádzajú častice.



Podanie injekcie

Pri každom podaní naplnenej injekčnej striekačky Hulia dôsledne dodržujte tieto kroky:

Krok 1 – Vyberte a pripravte miesto podania injekcie



Brucho alebo stehná

Naplnená injekčná striekačka Hulia je určená na subkutánnu injekciu. Mala by sa vpichnúť do stehna alebo brucha.

Zakaždým by ste mali rotovať a meniť miesta podania injekcie a zostať pritom aspoň 3 cm od predtým použitého miesta.

Ak injekciu podávate do brucha, vyberte miesto, ktoré je aspoň 5 cm od pupku.

- Injekciu NEPODÁVAJTE do kože, ktorá je červená, tvrdá, s modrinou alebo citlivá.
- Injekciu NEPODÁVAJTE do jaziev ani strií.
- Ak máte psoriázu, injekciu NEPODÁVAJTE do žiadnych vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných ložísk či lézií.
- Injekciu NEPODÁVAJTE cez oblečenie. Vyhrňte odev, ktorý môže zavadzať v mieste podania injekcie.

Krok 2 – Umyte si ruky

Umyte si ruky mydlom a vodou.

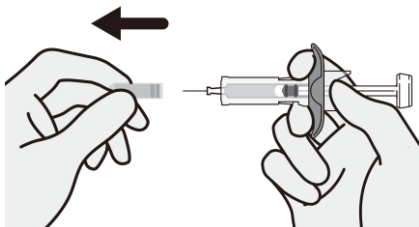
Krok 3 – Pripravte miesto podania injekcie

Utrite pokožku na vybranom mieste podania injekcie alkoholom napusteným tampónom.

- Počkajte, kým pokožka sama uschne, nefúkajte na ňu.
- NEDOTÝKAJTE sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

Krok 4 – Odstráňte kryt ihly

Vytiahnite kryt ihly priamo z injekčnej striekačky. Z ihly môže vytiecť pár kvapiek tekutiny, je to normálne. Je tiež normálne vidieť vzduchové bubliny.



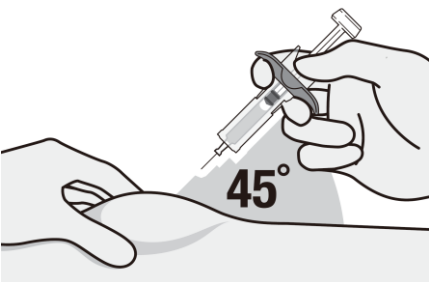
- NEODSTRAŇUJTE kryt ihly, kým nebudete pripravení podať injekciu.
- NEOTÁČAJTE ani neohýbajte kryt ihly počas jeho odstraňovania, môže to poškodiť ihlu.
- Nikdy sa NEDOTÝKAJTE piestu ani ho nestláčajte.
- NEVRACAJTE kryt ihly ani sa ihly nedotýkajte prstami. Nedovoľte, aby sa ihla niečoho dotkla.
- NEVYTŤLAČAJTE vzduchové bubliny.
- Ak vám injekčná striekačka po odstránení krytu spadne, NEPOUŽÍVAJTE ju.

Krok 5 – Stlačte a podržte miesto podania injekcie



Jemne stlačte miesto podania injekcie, aby ste vytvorili vyvýšenú oblasť a pevne túto oblasť podržte.

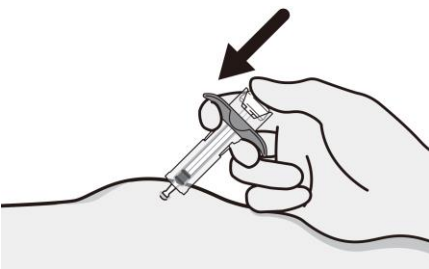
Krok 6 – Zasuňte ihlu do tohto miesta



Pod uhlom 45° voči miestu podania injekcie rýchlym pohybom (ako pri hode šípky) zasuňte celú ihlu do miesta podania injekcie.

Dávajte pozor, aby ste nezasunuli ihlu tak, že by ste sa trafili do prstov držiacich miesto vpichu.

Krok 7 – Podajte injekciu Hulia



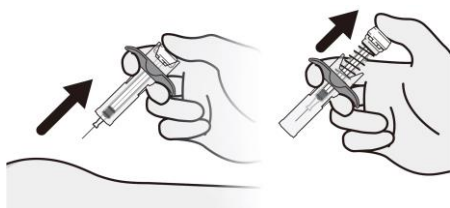
Po úplnom zavedení ihly pustite oblasť, ktorú stláčate.

Pomaly stláčajte piest, kým nebude **podaný úplne celý liek** a injekčná striekačka nebude prázdna.

- Ak piest nie je stlačený úplne dole, bezpečnostný prvok sa neaktivuje, aby skryl ihlu.
- Počas podávania injekcie NEHÝBTE, nekrúťte ani neotáčajte injekčnou striekačkou.

Krok 8 – Koniec podávania injekcie, vytiahnite injekčnú striekačku

Vytiahnite injekčnú striekačku z miesta podania injekcie pod rovnakým uhlom, ako bola zavedená, a uvoľnite svoj palec z piestu.



Každá naplnená injekčná striekačka má bezpečnostný prvok, ktorý zatiahne a zakryje ihlu po uvoľnení piestu. Ak sa ihla nezatiahne, použitú injekčnú striekačku opatrne umiestnite do nádoby na ostrý odpad, aby ste predišli zraneniu.

Ak po injekcii dôjde k jemnému krvácaniu z miesta podania injekcie, na kožu jemne na pár sekúnd pritlačte gázu alebo vatovú gulôčku – NETRITE miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, zakryte miesto podania injekcie náplast'ou.

Krok 9 – Likvidácia injekčnej striekačky a krytu

Zlikvidujte použitú injekčnú striekačku a uzáver do nádoby určenej na likvidáciu ostrého odpadu.

U svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti si overte, ako správne zlikvidovať naplnenú nádobu na ostrý odpad.

- Injekčnú striekačku NEPOUŽÍVAJTE opakovane.
- Injekčnú ihlu znova NEZAKRÝVAJTE.
- Nádobu na ostrý odpad NEVYHADZUJTE do odpadkového koša v domácnosti.
- Použitú nádobu na ostrý odpad NERECYKLUJTE.
- Nádobu na ostrý odpad vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.



Písomná informácia pre používateľa

Hulio 40 mg injekčný roztok v naplnenom pere adalimumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby Huliom a počas liečby Huliom. Informačnú kartu pacienta majte vždy pri sebe a takisto 4 mesiace po poslednom podaní injekcie Hulia.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Hulio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hulio
3. Ako používať Hulio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hulio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Hulio a na čo sa používa

Hulio obsahuje liečivo adalimumab, liek, ktorý pôsobí na imunitný (ochranný) systém vášho tela.

Hulio je určené na liečbu nasledujúcich zápalových ochorení opísaných nižšie:

- reumatoidná artritída;
- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída;
- artritída spojená s entezitídou;
- ankylozujúca spondylitída;
- axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy;
- psoriatická artritída;
- psoriáza;
- hidradenitis suppurativa;
- Crohnova choroba;
- ulcerózna kolitída;
- neinfekčná uveitída u dospelých a detí.

Liečivo Hulio, adalimumab, je monoklonálna protilátka. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele.

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

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

Hulio sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy Hulio.

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

Hulio môže spomaľovať poškodenie klbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Hulio sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár uváži, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotné Hulio.

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou

Polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída a artritída spojená s entezitídou sú zápalové ochorenia klbov, ktoré sa prvýkrát zvyčajne objavujú v detstve.

Hulio sa používa na liečbu polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy u detí a dospievajúcich vo veku 2 až 17 rokov a artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na liečbu vašej polyartikulárnej juvenilnej idiopatickej artritídy alebo artritídy spojenej s entezitídou Hulio.

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

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

Hulio sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Hulio.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie klbov pri lupienke (psoriáze).

Hulio sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. Hulio môže spomaľovať poškodenie klbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšovať fyzické funkcie.

Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je zápalové kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, zlupujúce, zrohovatené ložiská na koži pokryté striebnistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihnúť aj nechty, čo spôsobí, že sa drobia, zhrubnú a oddeľujú od nechťového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

Hulio sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. Hulio sa tiež používa na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 do 17 rokov, u ktorých lieky podávané na kožu a liečba UV žiarením neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

Hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako akné inversa) je dlhodobé chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

Hulio sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Hulio môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená. Najprv môžete dostávať iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete Hulio.

Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby Hulio.

Ulcerózna kolitída u dospelých a u detí

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

Hulio sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak tieto lieky nemajú dostatočný účinok, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia Hulio.

Neinfekčná uveitída u dospelých a detí

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. Tento zápal môže viesť k zhoršeniu videnia a/alebo prítomnosti zákalov v oku (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). Hulio pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

Hulio sa používa na liečbu:

- dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka,
- detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 17 rokov s chronickou neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim prednú časť oka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hulio

Nepoužívajte Hulio

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú infekciu, vrátane tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne závažné alebo závažné zlyhávanie srdca. 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 Hulio.

Alergické reakcie

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

Infekcie

- Ak máte infekciu, vrátane dlhotrvajúcej infekcie alebo infekcie v jednej časti tela (napr. vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať Huliom. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby Huliom môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je vaša funkcia pľúc znížená. Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, plesňami, parazitmi alebo baktériami alebo inými neobvyklými pôvodcami a sepsu (otravu krvi). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto infekcie život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné pozastavenie liečby Huliom.

Tuberkulóza (TBC)

- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby Huliom na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude zahŕňať dôkladné zhodnotenie prekonaných ochorení a príslušné kontrolné testy. Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej informačnej karty pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte lekárovi.

Cestovateľské/návratné infekcie

- Povedzte svojmu lekárovi, ak bývate alebo cestujete do oblastí s bežným výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.

Vírus hepatitídy B

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu infekciu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár vás vyšetrí na prítomnosť HBV. Adalimumab môže znova aktivovať infekciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia infekcie HBV život ohrozujúca.

Pacienti starší ako 65 rokov

- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby Huliom náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby Huliom mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.

Chirurgický zákrok alebo zubnolekáarsky zákrok

- Ak máte naplánovaný chirurgický alebo zubnolekáarsky zákrok, povedzte lekárovi, že používate Huliom. Váš lekár môže odporučiť dočasné prerušenie liečby Huliom.

Demyelinizačné ochorenie

- Ak máte alebo sa u vás vyvinie demyelinizačné ochorenie (ochorenie postihujúce izolačnú vrstvu okolo nervov), ako je skleróza multiplex, lekár rozhodne, či máte začať liečbu Huliom alebo v nej pokračovať. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo trpnutie alebo mravčenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Očkovanie

- Niektoré očkovacie látky obsahujú živé, ale oslabené formy baktérií či vírusov, ktoré môžu spôsobovať infekcie, a nemajú sa podávať počas používania Hulia.
- Predtým, ako dostanete akúkoľvek očkovaciu látku konzultujte to s vaším lekárom.
- Odporúča sa, aby deti, pokiaľ je to možné, dostali všetky očkovania plánované pre svoj vek skôr, ako začnú liečbu Huliom.
- Ak ste boli počas tehotenstva liečená Huliom, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až do piatich mesiacov od poslednej dávky Hulia, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva užívali Hulo, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať ktorúkoľvek očkovaciu látku.

Zlyhávajúce srdce

- Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak máte mierne zlyhávajúce srdce a ste liečený Huliom, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho zlyhávania srdca. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky zlyhávania srdca (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

Horúčka, tvorba modrín, krvácanie alebo bledosť

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

Rakovina

- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF α blokátorov sa u detí a dospelých veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov rakoviny. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (rakovina, ktorá postihuje lymfatický systém) a leukémiu (rakoviny, ktoré postihujú krvinky a kostnú dreň). Ak používate Hulo, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorov. U niektorých pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a závažných typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj liekmi azatioprín alebo merkaptopurín. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu s Huliom azatioprín alebo merkaptopurín.
- Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab 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 (CHOCOP) sa pri liečbe iným blokátorom TNF α hlásili prípady rakoviny inej ako lymfóm. Ak máte CHOCOP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba blokátorom TNF α .

Autoimunitné ochorenie

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

Deti a dospievajúci

- Nedávajte Hulio deťom s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a chronickou neinfekčnou uveitídou, ktoré sú mladšie ako 2 roky.
- Nedávajte Hulio deťom s artritídou spojenou s entezitídou a Crohnovou chorobou, ktoré sú mladšie ako 6 rokov.
- Nedávajte Hulio deťom s ložiskovou psoriázou, ktoré sú mladšie ako 4 roky.
- Nedávajte Hulio deťom s hidradenitis suppurativa, ktoré sú mladšie ako 12 rokov.
- Nepoužívajte 40 mg naplnené pero, ak sa odporúčajú iné dávky ako 40 mg.

Iné lieky a Hulio

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

Nemali by ste používať Hulio s liekmi, ktoré obsahujú liečivá anakinra alebo abatacept. Súbežné podávanie Hulia a anakinry alebo abataceptu sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií, vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. Ak máte otázky, opýtajte sa svojho lekára.

Hulio sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky, obsahujúce soli zlata), kortikosteroidmi alebo liekmi proti bolesti, vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Tehotenstvo a dojčenie

- Mali by ste zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby ste zabránili otehotneniu, a máte pokračovať v jej používaní aspoň 5 mesiacov po poslednom podaní injekcie Hulia.
- Ak ste tehotná, myslíte si, že by ste mohli byť tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.
- Hulio sa má používať počas tehotenstva, iba ak je to potrebné.
- Podľa štúdie zameranej na tehotenstvo sa nepreukázalo vyššie riziko vrodených chýb, keď matka dostávala adalimumab počas tehotenstva, v porovnaní s matkami s rovnakým ochorením, ktoré nedostávali adalimumab.
- Hulio sa môže používať počas dojčenia.
- Ak dostávate Hulio 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 Hulio ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek očkovaciu látku (ďalšie informácie o očkovacích látkach nájdete v časti „Upozornenia a opatrenia“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hulio môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní Hulia sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy (vertigo) a poruchy zraku.

Hulio obsahuje sodík a sorbitol

Každé naplnené pero Hulia obsahuje 38,2 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé

genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže spracovať fruktózu, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) použijete alebo dostanete tento liek.

Tento liek tiež obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom naplnenom pere, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Hulio

Vždy používajte tento liek presne tak, ako povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Lekár môže predpísať inú silu Hulia, ak potrebujete inú dávku.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Obvyklá dávka u dospelých s týmito stavmi je 40 mg adalimumabu podávaných každé dva týždne ako jedna dávka.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy Huliom sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár uvaží, že metotrexát nie je pre vás vhodný, môže sa podávať len samotné Hulio.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne s Huliom metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg adalimumabu každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s artritídou spojenou s entezitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Hulia si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou od 15 kg do menej ako 30 kg:
Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 20 mg nasledovaná 20 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci vo veku od 4 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:
Odporúčaná dávka Hulia je úvodná dávka 40 mg nasledovaná 40 mg o týždeň neskôr. Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v rovnaký deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň podľa predpisu lekára.

Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

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

Odporúčaná dávka Hulia je úvodná 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 táto dávka nefunguje dostatočne dobre, lekár vášho dieťaťa môže zvýšiť dávku na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Odporúča sa každý deň umývať vášmu dieťaťu postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg začínajúcich o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebný rýchlejší účinok, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr a potom 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti alebo dospievajúci s Crohnovou chorobou

Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg:

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg adalimumabu na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

Deti alebo dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) na začiatku liečby a 40 mg o dva týždne neskôr. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, lekár môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), potom 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o dva týždne neskôr.

Potom nasleduje zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí vyžadujú dávku menšiu ako 40 mg, by mali používať Hudio vo forme 20 mg injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke alebo 40 mg injekčnej liekovky.

Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie Hulia u dospelých s ulceróznou kolitídou je na začiatku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní),

ďalej 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň) o 2 týždne neskôr a následne 40 mg každý druhý týždeň. Ak táto dávka nefunguje dostatočne dobre, váš lekár môže zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň.

Deti a dospievajúci s ulceróznou kolitídou

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou menej ako 40 kg

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň), po ktorej nasleduje o dva týždne 40 mg (ako jedna 40 mg injekcia). Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 40 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Deti a dospievajúci od 6 rokov s hmotnosťou 40 kg alebo viac

Zvyčajná úvodná dávka Hulia je 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje o dva týždne 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). Potom je zvyčajná dávka 80 mg každý druhý týždeň.

Pacienti, ktorí počas používania dávky 80 mg každý druhý týždeň dosiahnu vek 18 rokov, majú pokračovať v predpísanej dávke.

Dospelí s neinfekčnou uveitídou postihujúcou zadnú časť oka

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg (ako dve injekcie v jeden deň), potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie Hulia si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania Hulia pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. Hulio sa môže podávať aj samostatne.

Deti a dospievajúci s chronickou neinfekčnou uveitídou

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou menej ako 30 kg:

Zvyčajná dávka Hulia je 20 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 40 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky.

Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 17 rokov s hmotnosťou 30 kg alebo viac:

Zvyčajná dávka Hulia je 40 mg každý druhý týždeň v kombinácii s metotrexátom.

Lekár vášho dieťaťa môže predpísať aj úvodnú dávku 80 mg, ktorá sa môže podať jeden týždeň pred začiatkom zvyčajnej odporúčanej dávky.

U pacientov, ktorým je predpísaná nižšia dávka ako 40 mg, by sa mal použiť Hulio 20 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke alebo injekčný roztok Hulia 40 mg/0,8 ml v injekčnej liekovke (dostupné u lekárniaka).

Spôsob a cesta podávania

Hulio sa podáva injekčne pod kožu (subkutánne použitie).

Podrobný návod na podanie Hulia je uvedený v časti „Návod na použitie“.

Ak použijete viac Hulia, ako máte

Ak ste si náhodne podali Hulio častejšie, ako máte, zavolajte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi a vysvetlite mu, že ste si podali viac lieku, ako je odporúčané. Vždy si vezmite so sebou vonkajšiu škatuľku lieku, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete použiť Hulio

Ak si zabudnete podať injekciu, musíte si podať nasledujúcu dávku Hulia 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 Hulio

Rozhodnutie prestať používať Hulia prekonzultujte so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je mierne až stredne závažného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať bezodkladnú liečbu.

Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii Hulia.

Ihneď vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alergickej reakcie alebo zlyhávania srdca:

- rozsiahla vyrážka, žihľavka;
- opuch tváre, rúk alebo chodidiel;
- problémy s dýchaním alebo prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri fyzickej aktivite alebo v ľahu alebo opuch chodidiel;
- bledá pleť, závrat, pretrvávajúca horúčka, ľahká tvorba modrín alebo ľahko vznikajúce krvácanie.

Povedzte lekárovi čo najskôr, ako je možné, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:

- prejavy a príznaky infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení, slabosť, únava či kašeľ;
- príznaky problémov s nervovou sústavou, ako napríklad mravčenie, trpnutie, dvojité videnie alebo slabosť v ruke či nohe;
- príznaky rakoviny kože, ako napríklad hrčka alebo otvorená rana, ktoré sa nehoja;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané prejavy a príznaky môžu predstavovať nižšie uvedené vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacích ciest (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie prínosových dutín, infekcie hrdla, zápalu pľúc);
- výsledky krvných testov mimo normy;
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;

- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť kostí a svalov.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- črevné infekcie (vrátane zápalu žalúdka a čriev);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie v ústnej dutine (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie pohlavného systému;
- infekcie močových ciest;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- rakovina kože;
- mierne alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia;
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú mravčenie, pichanie alebo trpnutie;
- migréna;
- kompresia (stlačenie) nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal alebo opuch oka/očného viečka;
- vertigo (pocit točenia sa miestnosti);
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly tepla;
- hematóm (krvná podliatina, nahromadenie krvi mimo krvných ciev);
- kašeľ;
- astma;
- dýchavičnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia, plynatosť, pálenie záhy;
- kyslosť/návrat žalúdočnej šťavy do úst;
- sicca syndróm (vrátane suchých očí a suchých úst);
- tvorba modrín;
- svrbivá vyrážka;
- svrbenie, zápal kože (vrátane ekzému);
- lámanie nechťov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy (červená, šupinatá pokožka);
- svalové kŕče;
- krv v moči;
- problémy s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- edém (opuch);
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- pomalé hojenie rán.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- 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;
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- melanóm;
- lymfóm (rakovina lymfatického systému);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie ako stav nazývaný sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- tremor (trasľavosť);
- neuropatia (poškodenie nervov);
- cievna mozgová príhoda;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- nepravidelný srdcový tep;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dýchavičnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- nadmerné množstvo tekutiny okolo pľúc;
- zápal podžalúdkovej žľazy;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene;
- tuk v pečeni (nahromadenie tuku v pečenných bunkách);
- nočné potenie;
- tvorba jaziev;
- nezvyčajný rozpad 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 osôb):

- leukémia (rakovina postihujúca krv a kostnú dreň);
- závažná alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm – stav, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, nezvyčajné pocity, mravčenie v rukách a hornej časti tela);
- infarkt myokardu (zastavenie činnosti srdca);
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva (diera/trhlina v čreve);
- hepatitída (zápal pečene);
- vzplanutie infekcie hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm;
- edém tváre (opuch tváre) súvisiaci s alergickými reakciami;
- zápalová kožná vyrážka;
- syndróm podobný lupusu;
- angioedém (lokalizovaný opuch kože);
- lichenoidná kožná reakcia (svrbivá červenofialová kožná vyrážka).

Neznáme (častosť výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-bunkový lymfóm (zriedkavá rakovina krvi);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ rakoviny kože);
- Kaposiho sarkóm, zriedkavá rakovina súvisiaca s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme fialových lézií na koži;
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie kožnej vyrážky so svalovou slabosťou;

- prírastok hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok hmotnosti malý).

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**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hulio

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku/ škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Naplnené pero uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Alternatívne uchovávanie:

V prípade potreby (napr. ak cestujete) môžete jednotlivé naplnené pero Hulio uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu maximálne 8 týždňov – určite ho chráňte pred svetlom.

Ak už raz pero vyberiete z chladničky a ponecháte pri izbovej teplote, **musíte ho použiť do 8 týždňov 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 Hulio obsahuje

- Liečivo je adalimumab.
- Ďalšie zložky sú: glutamát sodný, sorbitol, metionín, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková a voda na injekcie (pozri časť 2 – „Hulio obsahuje sodík a sorbitol“).

Ako vyzerá Hulio a obsah balenia

Hulio 40 mg injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere sa dodáva ako sterilný roztok 40 mg adalimumabu, rozpusteného v 0,8 ml priehľadného alebo jemne opalescencného bezfarebného až svetlo hnedožltého roztoku.

Naplnené pero Hulio je vyrobené z plastu so zátkou a ihlou s krytom ihly. Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených pier s 2, 2, 4 alebo 6 alkoholom napustenými tampónmi.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Hulio je tiež dostupné vo forme injekčnej liekovky na použitie u pediatrických pacientov alebo naplnenej injekčnej striekačky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Írsko

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S

Portugal

Tel: 0080008250910

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

Návod na použitie

Pozorne si prečítajte pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Váš lekár, zdravotná sestra alebo iný zdravotnícky pracovník vám najprv ukážu, ako si podávať injekciu Hulia pomocou naplneného pera. Ak niečomu nerozumiete, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Nepokúšajte sa podávať si injekciu sám dovtedy, kým si nebudete istý, že ste porozumeli jej príprave a podaniu. Po riadnom zacvičení si môžete injekciu podať sám/sama alebo za pomoci inej osoby, napríklad člena rodiny alebo opatrovateľa.

Každé naplnené pero je len na jednorazové použitie a obsahuje jednu 40 mg dávku adalimumabu.

Roztok Hulia nemiešajte so žiadnymi inými liekmi.

Aby ste si lepšie zapamätali, v ktorý deň v týždni sa má Hudio podať, môže pomôcť zaznačenie do kalendára alebo denníka.

Pred začiatkom

Nájdete si tiché miesto s dobrým osvetlením, čistý a rovný pracovný povrch a nachystajte všetky pomôcky, ktoré budete potrebovať na podanie injekcie.

Pomôcky, ktoré budete potrebovať:

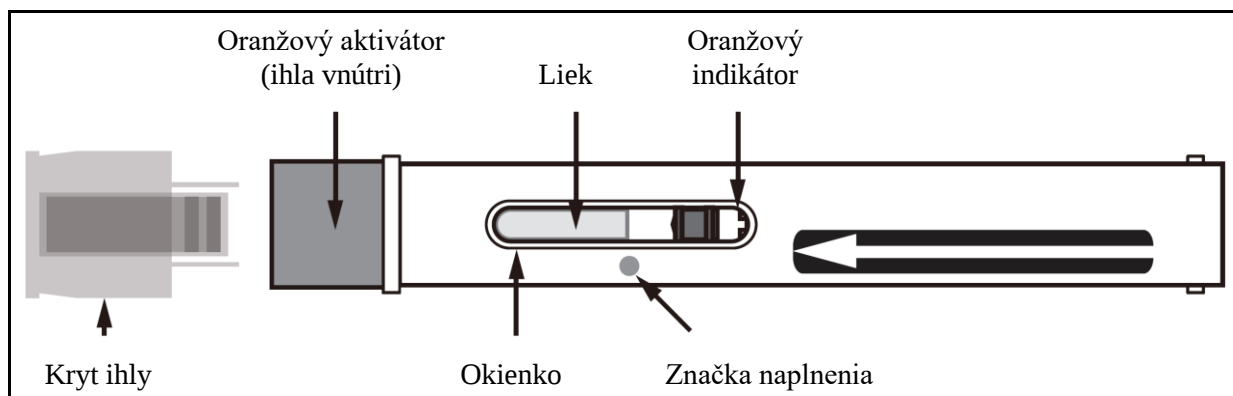
- 1 naplnené pero,
- 1 alkoholom napustený tampón (nie je obsiahnutý v balení Hulia),
- 1 nádoba na ostrý odpad (nie je obsiahnutá v balení Hulia),
- 1 gázový tampón alebo vatová guľôčka (nie je obsiahnutá v balení Hulia).

Ak nemáte všetky potrebné pomôcky, povedzte to svojej zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

Príprava naplneného pera

Naplnené perá sa majú uchovávať v chladničke (medzi 2 až 8 °C).

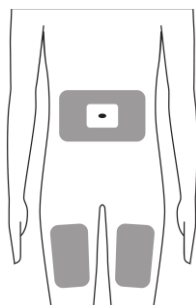
- Z chladničky vyberte jedno pero aspoň 30 minút pred tým, ako ho chcete použiť, aby jeho obsah dosiahol izbovú teplotu.
 - Na zahriatie pera NEPOUŽÍVAJTE iné zdroje tepla, ako napríklad mikrovlnnú rúru alebo horúcu vodu.
 - Po tom, ako pero dosiahne izbovú teplotu, NEDÁVAJTE ho späť do chladničky.
- Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na pere.
 - NEPOUŽÍVAJTE pero po dátume expirácie.
- Skontrolujte okienko, aby ste sa uistili, že je liek na značke naplnenia alebo v jej blízkosti (aby ste to uvideli, môže byť potrebné jemné potrasenie) a tekutina priehľadná, bezfarebná a bez častíc.
 - Pero NEPOUŽÍVAJTE, ak liek nie je v blízkosti značky naplnenia.
 - Pero NEPOUŽÍVAJTE, ak je roztok zakalený, má zmenenú farbu alebo sa v ňom nachádzajú častice.



Podanie injekcie

Pri každom podaní naplneného pera Hulia dôsledne dodržujte tieto kroky:

Krok 1 – Vyberte a pripravte miesto podania injekcie



Brucho alebo stehná

Naplnené pero Hulia je určené na subkutánnu injekciu. Malo by sa vpichnúť do stehna alebo brucha.

Zakaždým by ste mali rotovať a meniť miesta podania injekcie a zostať pritom aspoň 3 cm od predtým použitého miesta.

Ak injekciu podávate do brucha, vyberte miesto, ktoré je aspoň 5 cm od pupku.

- Injekciu NEPODÁVAJTE do kože, ktorá je červená, tvrdá, s modrinou alebo citlivá.
- Injekciu NEPODÁVAJTE do jaziev ani strií.
- Ak máte psoriázu, injekciu NEPODÁVAJTE do žiadnych vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých kožných ložísk či lézií.
- Injekciu NEPODÁVAJTE cez oblečenie. Vyhrňte odev, ktorý môže zavadzať v mieste podania injekcie.

Krok 2 – Umyte si ruky

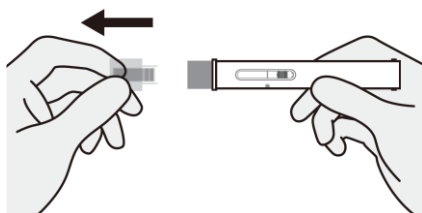
Umyte si ruky mydlom a vodou.

Krok 3 – Pripravte miesto podania injekcie

Utrite pokožku na vybranom mieste podania injekcie alkoholom napusteným tampónom.

- Počkajte, kým pokožka sama uschne, nefúkajte na ňu.
- NEDOTÝKAJTE sa miesta vpichu pred podaním injekcie.

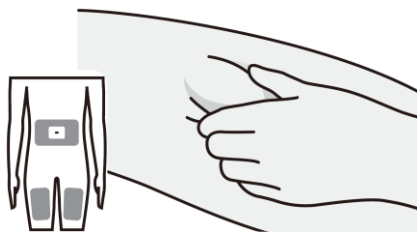
Krok 4 – Odstráňte kryt pera



Vytiahnite kryt ihly priamo z pera. Z ihly môže vytiecť pár kvapiek tekutiny, je to normálne. Je tiež normálne vidieť vzduchové bubliny.

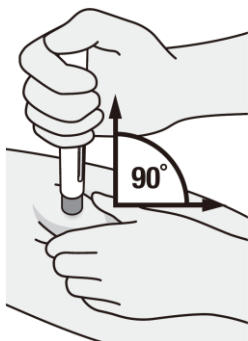
- NEODSTRAŇUJTE kryt ihly, kým nebudete pripravení podať injekciu.
- Vytiahnite kryt ihly priamo z pera, NEOTÁČAJTE ním.
- NEVRACAJTE kryt ihly ani sa ihly nedotýkajte prstami. Nedovoľte, aby sa ihla niečoho dotkla.
- NEDOTÝKAJTE sa oranžového aktivátora (miesto, kde vychádza ihla) prstami.
- NEPOUŽÍVAJTE pero, ak spadlo na tvrdý povrch. Komponenty vo vnútri pera sa mohli poškodiť.
- NEPOUŽÍVAJTE pero, ak kryt ihly chýba alebo nie je pevne pripojený.

Krok 5 – Stlačte a podržte miesto podania injekcie



Jemne stlačte miesto podania injekcie, aby ste vytvorili vyvýšenú oblasť, a pevne túto oblasť podržte.

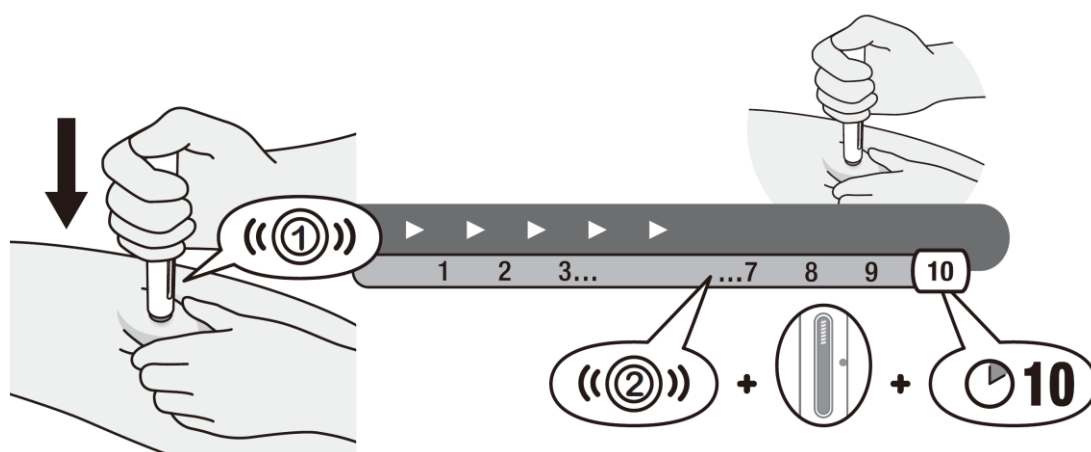
Krok 6 – Umiestnite pero



Umiestnite koniec s oranžovým aktivátorom pera na miesto podania injekcie.

Držte pero pod uhlom 90° voči miestu podania injekcie a tak, aby ste videli okienko.

Dávajte pozor, aby ste neumiestnili pero tak, aby ste sa trafili do prstov držiacich miesto vpichu.

Krok 7 – Začnite podávať injekciu**Krok 8 – Podržte po 2. „KLIKNUTIE“ a po dobu 10 sekúnd****Krok 7**

Pevne stlačte telo pera oproti miestu podania injekcie, aby ste k nemu pripojili oranžový aktivátor a začali podávanie injekcie.

Pokračujte v držaní po tom, ako začujete 1. „KLIKNUTIE“. Toto 1. „KLIKNUTIE“ signalizuje začiatok podávania injekcie.

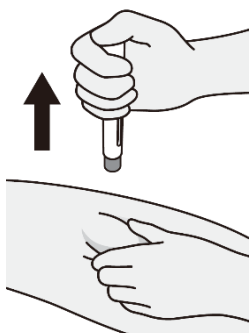
V okienku sa oranžový indikátor posunie, aby ukázal postup podávania injekcie.

- Počas podávania injekcie perom **NEHÝBTE**, nekrúťte ani neotáčajte.

Krok 8

Pokračujte v držaní tela pera oproti miestu podania injekcie, kým nenastane jedna alebo viaceré udalosti z nasledujúcich:

- začujete 2. „KLIKNUTIE“,
- prejde 10 sekúnd,
- oranžový indikátor sa zastavil a úplne zablokoval okienko.

Krok 9 – Koniec podávania injekcie, odstráňte pero

Potiahnite pero priamo od miesta podania injekcie.

Ak po injekcii dôjde k jemnému krvácaniu z miesta podania injekcie, na kožu jemne na pár sekúnd pritlačte gázu alebo vatovú gulôčku – NETRITE miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, zakryte miesto podania injekcie náplastou.

Krok 10 – Likvidácia pera a krytu

Zlikvidujte použité pero a uzáver do nádoby určenej na likvidáciu ostrého odpadu.

U svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti si overte, ako správne zlikvidovať naplnenú nádobu na ostrý odpad.

- Pero NEPOUŽÍVAJTE opakovane.
- Injekčnú ihlu znova NEZAKRÝVAJTE.
- Nádobu na ostrý odpad NEVYHADZUJTE do odpadkového koša v domácnosti.
- Použitú nádobu na ostrý odpad NERECYKLUJTE.
- Nádobu na ostrý odpad vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

